

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem
Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-
20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)
nach Versagen einer platinbasierten Therapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	18
Abkürzungsverzeichnis	25
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	28
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	29
4.1.1 Fragestellung	29
4.1.2 Datenquellen	30
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	30
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	33
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	34
4.1.5.1 Mortalität	35
4.1.5.2 Morbidität	36
4.1.5.3 Patientenberichtete Endpunkte	37
4.1.5.4 Sicherheit und Verträglichkeit	38
4.1.5.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	39
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	46
4.2.3 Informationsbeschaffung	59
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	60
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	63
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	66
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	71
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	71
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	71
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	72
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	73
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	84
4.2.5.3 Meta-Analysen	84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	85
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	90
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	91
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	95
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	95
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	98
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	101
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	102
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	102
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	106
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	109
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	109
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	109
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	109
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	110
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	112
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	113
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	114
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	114
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	119
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	121
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	129
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	133
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	142
4.3.2.3.2.1.1	Studiendesign.....	150
4.3.2.3.2.1.2	Studienpopulation.....	155

4.3.2.3.2.1.3	Intervention.....	184
4.3.2.3.2.1.4	Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte.....	185
4.3.2.3.2.1.5	Definition der Analysepopulation.....	188
4.3.2.3.2.1.6	Gegenüberstellung der Einzelstudien	190
4.3.2.3.2.1.7	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	195
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	197
4.3.2.3.2.3	Methodik des Vergleiches	199
4.3.2.3.2.3.1	Confounderanalyse	202
4.3.2.3.2.3.1.1	Analyse der Störgrößen	204
4.3.2.3.2.3.1.2	Validierung Experteninterviews.....	204
4.3.2.3.2.3.1.3	Selektion relevanter Studien.....	205
4.3.2.3.2.3.1.4	Darstellung eines kausalen gerichteten azyklischen Graphen (DAG).....	205
4.3.2.3.2.3.2	Aggregation der Daten.....	208
4.3.2.3.2.3.3	Sensitivitätsanalysen.....	209
4.3.2.3.2.3.4	Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikatoren.....	210
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.3.1	Prüfung der formalen Kriterien für einen Vergleich	213
4.3.2.3.3.1.1	Prüfung der Heterogenität der Ergebnisse der Datenbanken	213
4.3.2.3.3.1.2	Überlappung und Balanciertheit des Vergleiches mittels Propensity Score Methoden	215
4.3.2.3.3.2	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	218
4.3.2.3.3.2.1	Einzeldarstellung und vergleichende Analysen zum Gesamtüberleben	222
4.3.2.3.3.2.2	Explorative Analysen zum Gesamtüberleben.....	242
4.3.2.3.3.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität.....	260
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie – weitere Untersuchungen	261
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	286
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	304
4.3.2.3.3.6	Morbidität: EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	330
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Patient Global Impression of Severity – weitere Untersuchungen	337
4.3.2.3.3.8	Morbidität: Patient Global Impression of Change – weitere Untersuchungen	343
4.3.2.3.3.9	Morbidität: NSCLC-SAQ – weitere Untersuchungen.....	348
4.3.2.3.3.10	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	355
4.3.2.3.3.10.1	Einzeldarstellung der Verträglichkeit und Sicherheit der Studie CHRYSALIS.....	358
4.3.2.3.3.10.2	Vergleichende Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit.....	391
4.3.2.3.3.11	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	406
4.3.2.3.3.11.1	Subgruppenanalysen Allgemeine Ansprechrate.....	409
4.3.2.3.3.11.2	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	413
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	414
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	421

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	421
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	425
4.4.2.1	Mortalität	429
4.4.2.1.1	Gesamtüberleben	429
4.4.2.2	Morbidität	430
4.4.2.2.1	Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie	430
4.4.2.2.2	Tumoransprechen durch den Endpunkt Allgemeine Ansprechrate.....	431
4.4.2.2.3	Progressionsfreies Überleben	432
4.4.2.2.4	Patientenberichtete Endpunkte in der Studie CHRYSALIS	433
4.4.2.2.5	Zusammenfassung Morbidität und patientenberichtete Endpunkte	433
4.4.2.3	Sicherheit und Verträglichkeit	433
4.4.2.4	Gesamtschau Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A.1	439
4.4.2.5	Gesamtschau des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet A.2.....	440
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	440
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	441
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	441
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	441
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	442
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	443
4.6	Referenzliste.....	445
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		463
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		484
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		490
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		511
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		869
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		897
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant)		935
Anhang 4-H : Weitere Auswertungen der Charakteristika zur Baseline		1000
Anhang 4-I : Confounderanalyse.....		1012
Anhang 4-J : Darstellung des Relativen Risikos und der Risikodifferenz für die Allgemeine Ansprechrate		1034
Anhang 4-K : Bewertungsleitfaden Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung		1043

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen	32
Tabelle 4-2: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität, patientenberichteter Endpunkte und Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit	40
Tabelle 4-3: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen	50
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Suchschritt 1)	52
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nicht randomisierte Studien (Suchschritt 2; weitere Untersuchungen)	54
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit der zVT (Suchschritt 3 und Suchschritt 4; weitere Untersuchungen)	55
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR- Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status (Suchschritt 5; weitere Untersuchungen)	58
Tabelle 4-8: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen	62
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	105

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	107
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	108
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	110
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	111
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	114
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	114
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zVT	119
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT im Anwendungsgebiet A.1	130
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status.....	130

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	134
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT.....	137
Tabelle 4-43: Studienpool – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	137
Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-45: Übersicht der herangezogenen Analysesets der Studie CHRYSALIS	156
Tabelle 4-46: Demographische Daten und krankheits-spezifische Charakteristika der CHRYSALIS Kohorte D+ zur Baseline.....	157
Tabelle 4-47: Eingesetzte Therapieregime der in die Registerstudie eingeschlossenen Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, Analyseset CRISP (Gesamt)	164
Tabelle 4-48: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der CRISP-Kohorte.....	166
Tabelle 4-49: Demographische Daten und krankheitsspezifische Charakteristika der CRISP-Analysesets zur Baseline	167
Tabelle 4-50: Eingesetzte Therapieregime der in die Registerstudie eingeschlossenen Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, Analyseset NGM (Gesamt)	174
Tabelle 4-51: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der NGM-Kohorte	176
Tabelle 4-52: Demographische Daten und krankheitsspezifische Charakteristika der NGM-Analysesets zur Baseline	177
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-54: Übersicht die Behandlungszeiten und Beobachtungszeiten in CRHYSALIS, CRISP und NGM	187
Tabelle 4-55: Nachbeobachtungsdauer der patientenberichteten Instrumente in der Studie CHRYSALIS.....	188
Tabelle 4-56: Übersicht der herangezogenen Populationen der Studie CHRYSALIS	189
Tabelle 4-57: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der CRISP-Kohorte.....	190
Tabelle 4-58: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der NGM-Kohorte	190
Tabelle 4-59: Demographische Charakteristika zur Baseline, Analysesets, CHRYSALIS, NGM und CRISP	191

Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel CHRYSALIS	197
Tabelle 4-61: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel CRISP	198
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel NGM	198
Tabelle 4-63: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vergleich zwischen CHRYSALIS, CRISP, NGM und gepoolt CRISP/NGM	199
Tabelle 4-64: Ergebnisse der finalen minimal ausreichenden Adjustierungssets (Gesamtüberleben)	207
Tabelle 4-65: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalyse	210
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	212
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i> – weitere Untersuchungen	218
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-69: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	222
Tabelle 4-70: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	223
Tabelle 4-71: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	224
Tabelle 4-72: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	225
Tabelle 4-73: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> - Hauptanalyse	226
Tabelle 4-74: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> – Sensitivitätsanalyse	232
Tabelle 4-75: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) – Sensitivitätsanalyse	242
Tabelle 4-76: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , „Erweiterte Efficacy-Population“ zum dritten Datenschnitt (März 2021) – Sensitivitätsanalyse	243
Tabelle 4-77: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) – Sensitivitätsanalyse	247

Tabelle 4-78: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) – Sensitivitätsanalyse	248
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> – weitere Untersuchungen	261
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-81: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	265
Tabelle 4-82: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	266
Tabelle 4-83: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	267
Tabelle 4-84: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie... ..	268
Tabelle 4-85: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> - Hauptanalyse	269
Tabelle 4-86: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i>	276
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <i>Allgemeine Ansprechrate</i> – weitere Untersuchungen.....	286
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <i>Klinische Nutzenrate</i> – weitere Untersuchungen	287
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <i>Dauer des Ansprechens</i> – weitere Untersuchungen.	287
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Tumoransprechen</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-91 Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	291
Tabelle 4-92: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Klinische Nutzenrate</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	292
Tabelle 4-93: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	293
Tabelle 4-94: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate</i> aus CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	294
Tabelle 4-95 Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate</i> aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	295

Tabelle 4-96: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	296
Tabelle 4-97: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> - Hauptanalyse	297
Tabelle 4-98: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> - Sensitivitätsanalysen	300
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen.....	304
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-101: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	308
Tabelle 4-102: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus der Studie CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	310
Tabelle 4-103: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	311
Tabelle 4-104: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	312
Tabelle 4-105: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> - Hauptanalyse.....	313
Tabelle 4-106: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> - Sensitivitätsanalysen	320
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i> – weitere Untersuchungen	330
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	331
Tabelle 4-109: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)	332
Tabelle 4-110: <i>EQ-5D VAS</i> : Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	333
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <i>Patient Global Impression of Severity</i> – weitere Untersuchungen.....	337
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Severity</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Tabelle 4-113: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Patient Global Impression of Severity</i> der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	339

Tabelle 4-114: <i>Patient Global Impression of Severity</i> - Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)	340
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <i>Patient Global Impression of Change</i> – weitere Untersuchungen.....	343
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Change</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Tabelle 4-117: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Patient Global Impression of Change</i> der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)	345
Tabelle 4-118: <i>Patient Global Impression of Change</i> - Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)	346
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <i>NSCLC-SAQ</i> – weitere Untersuchungen.....	348
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>NSCLC-SAQ</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4-121: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>NSCLC-SAQ</i> der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)	350
Tabelle 4-122: <i>NSCLC-SAQ</i> Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	352
Tabelle 4-123: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	355
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Tabelle 4-125: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtraten zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	358
Tabelle 4-126: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	363
Tabelle 4-127: Ergebnisse zu Gesamtrate <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> auf SOC/PT Ebene aus CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	367
Tabelle 4-128: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	368
Tabelle 4-129: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	369
Tabelle 4-130: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen</i> auf SOC/PT Ebene	

aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	371
Tabelle 4-131: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag</i> auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	376
Tabelle 4-132: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Periphere Ödeme</i> auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	381
Tabelle 4-133: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung</i> auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	386
Tabelle 4-134: Vergleich der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse über die Gesamtraten der Verträglichkeit sowie Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Studie CHRYSALIS und den identifizierten Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit für Docetaxel für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status.....	394
Tabelle 4-135: Vergleich der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse über die Gesamtraten der Verträglichkeit sowie Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Studie CHRYSALIS und den identifizierten Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Pemetrexed für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status.....	398
Tabelle 4-136: Deskriptiver Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit der <i>Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</i> auf Ebene der PT von Docetaxel für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	402
Tabelle 4-137: Deskriptiver Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit der <i>Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</i> auf Ebene der PT, von Pemetrexed für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	403
Tabelle 4-138 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	406
Tabelle 4-139: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CHRYSALIS vs. CRISP, CHRYSALIS vs. NGM und CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	407
Tabelle 4-140: Signifikanter Interaktions-p-Wert, Vergleich CHRYSALIS und NGM – Allgemeine Ansprechrates, Subgruppe Alter	409
Tabelle 4-141: Signifikanter Interaktions-p-Wert, Vergleich CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM – Allgemeine Ansprechrates Subgruppe Geschlecht	411
Tabelle 4-142: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	414

Tabelle 4-143: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen – Verträglichkeitsdaten im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR- Mutation oder unklarem EGFR-Status	415
Tabelle 4-144: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität, patientenberichteter Endpunkte und Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit.....	427
Tabelle 4-145: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	441
Anhang 4-D1 Tabelle 4-146: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	511
Anhang 4-D1 Tabelle 4-147: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	511
Anhang 4-D4 Tabelle 4-148: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	516
Anhang 4-D4 Tabelle 4-149: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	516
Anhang 4-D4 Tabelle 4-150: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche mit der zVT für einen Vergleich.....	520
Anhang 4-D4 Tabelle 4-151: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit der zVT für einen Vergleich.....	520
Anhang 4-D4 Tabelle 4-152: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	826
Anhang 4-D4 Tabelle 4-153: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	827
Anhang 4-E Tabelle 4-154: Studiendesign und -methodik für Studie CHRYSALIS.....	869
Anhang 4-E Tabelle 4-155: Studiendesign und -methodik für Studie CRISP.....	883
Anhang 4-E Tabelle 4-156: Studiendesign und -methodik für NGM.....	891
Anhang 4-F Tabelle 4-157: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHRYSALIS.....	898
Anhang 4-F Tabelle 4-158: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRISP.....	914
Anhang 4-F Tabelle 4-159: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NGM.....	921
Anhang 4-F Tabelle 4-160: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	928
Anhang 4-G Tabelle 4-161: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	936

Anhang 4-G Tabelle 4-162: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	938
Anhang 4-G Tabelle 4-163: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Allgemeine Ansprechrate (IRC)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	940
Anhang 4-G Tabelle 4-164: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Klinische Nutzenrate (INV)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	942
Anhang 4-G Tabelle 4-165: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Klinische Nutzenrate (IRC)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	944
Anhang 4-G Tabelle 4-166: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Dauer des Ansprechens (INV)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	946
Anhang 4-G Tabelle 4-167: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Dauer des Ansprechens (IRC)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	948
Anhang 4-G Tabelle 4-168: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	950
Anhang 4-G Tabelle 4-169: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (IRC)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	952
Anhang 4-G Tabelle 4-170: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	954
Anhang 4-G Tabelle 4-171: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq MCID 7</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	956
Anhang 4-G Tabelle 4-172: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq MCID 10</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	957
Anhang 4-G Tabelle 4-173: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 15</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	958
Anhang 4-G Tabelle 4-174: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 7</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	959
Anhang 4-G Tabelle 4-175: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 10</i> aus der Studie	

CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	960
Anhang 4-G Tabelle 4-176: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>EQ-5D VAS</i> Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	961
Anhang 4-G Tabelle 4-177: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>NSCLC-SAQ</i> Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 3 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	962
Anhang 4-G Tabelle 4-178: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>NSCLC-SAQ</i> Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 3 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	963
Anhang 4-G Tabelle 4-179: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</i> Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	964
Anhang 4-G Tabelle 4-180: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</i> Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	965
Anhang 4-G Tabelle 4-181: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i> Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	966
Anhang 4-G Tabelle 4-182: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i> Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	968
Anhang 4-G Tabelle 4-183: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	969
Anhang 4-G Tabelle 4-184: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	971
Anhang 4-G Tabelle 4-185: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	973
Anhang 4-G Tabelle 4-186: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	975

Anhang 4-G Tabelle 4-187: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset).....	977
Anhang 4-G Tabelle 4-188: Darstellung der Subgruppen, Endpunkte <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset).....	979
Anhang 4-G Tabelle 4-189: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset).....	980
Anhang 4-G Tabelle 4-190: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset).....	982
Anhang 4-G Tabelle 4-191: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset).....	984
Anhang 4-G Tabelle 4-192: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset)	986
Anhang 4-G Tabelle 4-193: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset)	988
Anhang 4-G Tabelle 4-194: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset).....	990
Anhang 4-G Tabelle 4-195: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)	992
Anhang 4-G Tabelle 4-196: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrate (INV)</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)	994
Anhang 4-G Tabelle 4-197: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)	996
Anhang 4-G Tabelle 4-198: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> , Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)	998
Anhang 4-H Tabelle 4-199: Demographische und Krankheitscharakteristika der CRISP-Kohorte zur Baseline	1001
Anhang 4-H Tabelle 4-200: Demographische und Krankheitscharakteristika der NGM-Kohorte zur Baseline	1006
Anhang 4-I Tabelle 4-201: Ein- und Ausschlusskriterien.....	1012
Anhang 4-I Tabelle 4-202: Suchstrategien in den Datenbanken Embase und MEDLINE mit jeweils angepassten Thesaurus-Begriffen.....	1013

Anhang 4-I Tabelle 4-203: DAGitty Code für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>	1015
Anhang 4-I Tabelle 4-204: Ergebnisse der fokussierten Literaturrecherche für kausale Zusammenhänge identifizierter Störgrößen für das <i>Gesamtüberleben</i>	1016
Anhang 4-J Tabelle 4-205: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrates (INV)</i> - Hauptanalyse	1035
Anhang 4-J Tabelle 4-206: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrates (INV)</i> - Sensitivitätsanalysen	1037
Anhang 4-J Tabelle 4-207: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrates (INV)</i> - Hauptanalyse	1039
Anhang 4-J Tabelle 4-208: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt <i>Allgemeine Ansprechrates (INV)</i> - Sensitivitätsanalysen	1041
Anhang 4-K Tabelle 4-209: Bewertungsleitfaden Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung - CRISP	1044
Anhang 4-K Tabelle 4-210: Bewertungsleitfaden Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung - NGM	1049

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	106
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab.....	122
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT.....	124
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT	126
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	128
Abbildung 4-8: Kohorten der Studie CHRYSALIS.....	150
Abbildung 4-9: Graphische Darstellung zur Studie CHRYSALIS und der Studienkohorte D+.....	151
Abbildung 4-10: Darstellung eines kausalen gerichteten azyklischen Graphen (Gesamtüberleben)	207
Abbildung 4-11: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, <i>Gesamtüberleben</i> (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)	213
Abbildung 4-12: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	214
Abbildung 4-13: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, <i>Allgemeine Ansprechrate</i> (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	214
Abbildung 4-14: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, <i>Progressionsfreies Überleben</i> (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	215
Abbildung 4-15: Überlappung der Propensity Scores dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	216
Abbildung 4-16: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)	217

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (30.06.2021) – naiver Vergleich	229
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (08.07.2021) – naiver Vergleich	230
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	231
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	236
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich.....	237
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich.....	238
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	239
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	240
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	241
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberlebens</i> für die erweiterte Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	245
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberlebens</i> für die für die erweiterte Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	246

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberlebens</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS (zweiter Datenschnitt, Oktober 2020) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	250
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Gesamtüberlebens</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS (zweiter Datenschnitt, Oktober 2020) und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	251
Abbildung 4-30: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	252
Abbildung 4-31: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und NGM (Gesamt; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	253
Abbildung 4-32: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen).....	254
Abbildung 4-33: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (dokumentierter ECOG-Status von 0 oder 1)	254
Abbildung 4-34: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)	256
Abbildung 4-35: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)	257
Abbildung 4-36: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)	258
Abbildung 4-37: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; dokumentierter ECOG-Status von 0 oder 1).....	259
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (30.06.2021) – naiver Vergleich .	273
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (08.07.2021) – naiver Vergleich	274
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich.....	275

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	280
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	281
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	282
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	283
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	284
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	285
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (IRC)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021).....	309
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (30.06.2021) – naiver Vergleich	317
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (08.07.2021) – naiver Vergleich	318
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (INV)</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich.....	319
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	324

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	325
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	326
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	327
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	328
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich	329
Abbildung 4-57: <i>EQ-5D VAS</i> : Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf	335
Abbildung 4-58: <i>EQ-5D VAS</i> : Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS mit der Veränderung ab Baseline im Zeitverlauf.....	336
Abbildung 4-59: <i>PGIS</i> : Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf.....	341
Abbildung 4-60: <i>PGIS</i> : Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS mit der Veränderung ab Baseline im Zeitverlauf.....	342
Abbildung 4-61: <i>PGIC</i> : Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf.....	347
Abbildung 4-62: <i>NSCLC-SAQ</i> Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf	353
Abbildung 4-63: <i>NSCLC-SAQ</i> : Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS mit der Veränderung ab Baseline im Zeitverlauf.....	354
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	359

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	360
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	361
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)	362
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Infusionsbedingte Reaktionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population.....	372
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Infusionsbedingte Reaktionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	373
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Infusionsbedingte Reaktionen - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	374
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Infusionsbedingte Reaktionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population	375
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Hautausschlag - Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population.....	377
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Hautausschlag - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	378
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Hautausschlag - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	379
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Hautausschlag - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	380
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Periphere Ödeme - Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population.....	382
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Periphere Ödeme - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	383
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Periphere Ödeme - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	384
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Periphere Ödeme - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population	385
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Interstitielle Lungenerkrankung - Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	387
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Interstitielle Lungenerkrankung - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	388
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Interstitielle Lungenerkrankung - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)</i> aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population.....	389
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Interstitielle Lungenerkrankung - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population	390
Anhang 4-E Abbildung 4-84: Patientenfluss der Studie CHRYSALIS	882
Anhang 4-E Abbildung 4-85: Patientenfluss des Studienregisters CRISP aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen	890
Anhang 4-E Abbildung 4-86: Patientenfluss des Studienregisters NGM	896
Anhang 4-I Abbildung 4-87: PRISMA – Flussdiagramm (207).....	1014

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
BSC	Best Supportive Care
CHRY	CHRYSLIS
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dc	Datacut
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
Doce	Docetaxel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimension
EU	Europe
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
Exon-20-ins	aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INV	berichtet durch Prüfarzte
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRC	berichtet durch Independent Review Committee
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
ITT	Intention to treat
KI (CI)	Konfidenzintervall
MCID	Minimal clinical important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	nicht abschätzbar
n/N	Anzahl
NCT	National Clinical Trial
NE	nicht abschätzbar
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
Nin	Nintedanib
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NSCLC-SAQ	Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PC	Physician's Choice
PD-L1	Programmed cell Death protein 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient reported outcomes
PS	Performance Status
PSM ATT	Propensity Score Matching Average
PT	Preferred Terms
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials)
RD	Risk Difference

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RP2D	Recommended Phase II Dose
RR	Risk Ratio
RW	Real World
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
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
TE	Treatment-emergent
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TP53	Tumor Protein P53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
trt	Treatment
TTNT	Time to Next Treatment
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.

4.1.1 Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Amivantamab (Rybrevant®) als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur durch den G-BA definierten zVT. Die durch den G-BA bestimmte zVT für die Behandlung wurde folgendermaßen benannt:

Teilanwendungsgebiet A.1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist:

- Docetaxel

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

oder

- Pemetrexed

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT für das Teilanwendungsgebiet A.1.

Jede der genannten Optionen zur zVT wird einbezogen und ein Multikomparatorvergleich angestrebt. Das Vorgehen im Sinne eines Multikomparatorvergleichs wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 10. Dezember 2020 (2020-B-316) bestätigt und solle demnach abhängig von der Datenlage durchgeführt werden (1). In Anbetracht der vorhandenen Patientenzahlen zu der durch den G-BA benannten zVT, die für einen Vergleich zur Verfügung stehen, gewährleistet dieses Vorgehen, die bestverfügbare Evidenz darzustellen.

- Multikomparatorvergleich:
Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed

Teilanwendungsgebiet A.2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT für das Teilanwendungsgebiet A.2.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zVT liegen im Teilanwendungsgebiet A.2 keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. Im Folgenden werden ausschließlich die Inhalte von Anwendungsgebiet A.1 zusammengefasst.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal und dem Arzneimittelinformationssystem sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Es werden neben der in der SLR und Suche in Studienregistern identifizierten Evidenz ergänzende Datenquellen herangezogen. Die Janssen-Cilag GmbH ist eine Kooperation mit dem Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)-Register und mit der Forschungsplattform Netzwerk Genomische Medizin (NGM) eingegangen, um vergleichende Analysen mit patientenindividuellen Daten aus der deutschen Versorgungsrealität für das Anwendungsgebiet A.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu ermöglichen.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das Anwendungsgebiet ist vor dem Hintergrund der Schwere der vorliegenden Erkrankung, der kleinen betroffenen Patientenpopulation sowie der Erkrankungssituation durch ein Fehlen von wirksamen Therapieoptionen insbesondere bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens gekennzeichnet. Eine solche Situation kann es sowohl in der Zulassung als auch in einer Nutzenbewertung erforderlich machen, das therapeutische Potenzial auf Basis eines Evidenzkörpers zu bewerten, welcher nicht dem Evidenzlevel Ib entspricht, um so – im Fall einer positiven Bewertung – einen schnellen Patientenzugang ermöglichen zu können. Eine solche Situation liegt, wie auch im Zulassungsverfahren von Amivantamab von der EMA gewürdigt, im gegenständlichen Fall vor (2).

Zur Beantwortung der Fragestellung des Nutzens und Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zVT ist die bestverfügbare Evidenz heranzuziehen. Vorrangig für einen Nutzen- und Zusatznutzennachweis sind RCT der Evidenzstufe Ib. In einer SLR (Suchzeitpunkt: 16.11.2021) und der Studienregisterrecherche (Suchzeitpunkt: 16.11.2021) wurden weder für das Teilanwendungsgebiet A.1 (Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind) noch für das Teilanwendungsgebiet A.2 (Patienten, die für keine weitere Chemotherapie geeignet sind) eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Es kann daher weder eine RCT noch ein indirekter Vergleich basierend auf einer RCT präsentiert werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien als geeignet betrachtet, in denen Amivantamab gemäß Standarddosierung in der ersten Woche als intravenöse Infusion von 1050/1400 mg (1050 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg) und ab der zweiten Woche zweiwöchentlich als intravenöse Infusion in der genannten Dosierung verabreicht wird. Für die Kontrolle werden Studien als geeignet betrachtet, in denen die Vergleichstherapien gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht oder die Dosierung für die vorliegende Indikation als hinreichend geeignet angesehen wird. Geeignete Studien liefern Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in der gegenständlichen Indikation.

Im Zuge der SLR und der Studienregisterrecherche wurde die pivotale Studie CHRYSALIS identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase-1-Zulassungsstudie für das zu bewertende Arzneimittel Amivantamab im Anwendungsgebiet A.1. Die für diese Nutzenbewertung relevante Population in der Studie CHRYSALIS umfasst Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie (Patienten der Kohorte D, sowie Patienten mit EGFR Exon-20-ins aus dem ersten Teil der Studie sowie dem Anwendungsgebiet entsprechende Patienten anderer Kohorten, zusammen genannt „Kohorte D+“).

Da das Evidenzlevel Ib durch das verfügbare Evidenzpaket nicht erreicht wird, wurde für die Nutzenbewertung von Amivantamab die nächstmögliche bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dazu wurde in einem mehrstufigen Recherche- und Selektionsprozess nach Datenquellen gesucht, um geeignete Evidenz für vergleichende Analysen zu identifizieren (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen

Rechercheschritt	Thema der Recherche	Ergebnis
1	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Keine Evidenz identifiziert
2	Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Studie CHRYSALIS (3)
3	Suche nach RCT im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT	Keine Evidenz identifiziert, die einen Vergleich zulässt
4	Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien und nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT	Keine Evidenz identifiziert, die für einen Vergleich herangezogen werden kann
5	Ergänzende Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	Studienpool für Verträglichkeitsdaten der zVT wie in Tabelle 4-43 angegeben
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (3)		

Identifizierte Datenquellen für einen Vergleich zur Generierung von Evidenz

Im Rahmen des in Tabelle 4-1 abgebildeten Recherche- und Selektionsprozess wurde keine Evidenz identifiziert, die für einen Vergleich der Wirksamkeitsdaten von Amivantamab zur definierten zVT herangezogen werden kann. Aus diesem Grund ist die Janssen-Cilag GmbH eine Kooperation mit dem CRISP-Register und mit der Forschungsplattform NGM eingegangen, um vergleichende Analysen mit Daten aus der deutschen Versorgungsrealität zu ermöglichen. Es können patientenrelevante und klinische Endpunkte zur Wirksamkeit von Amivantamab aus der Studie CHRYSALIS gegenüber der zVT (Multikomparatorvergleich mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, oder Pemetrexed) aus CRISP und NGM präsentiert werden.

Für den Vergleich zur Sicherheit und Verträglichkeit von Amivantamab werden die identifizierten Datenquellen aus dem Recherche- und Selektionsprozess Schritt (5) herangezogen. Hierfür werden die Ergebnisse der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten zur zVT aus einem erweiterten Anwendungsgebiet über die Gesamtraten der Verträglichkeit sowie der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Ebene der PT in einem deskriptiven Vergleich den Ergebnissen der Studie CHRYSALIS gegenübergestellt.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie CHRYSALIS sowie der auf den Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM basierenden Vergleichs wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden dabei das Studienprotokoll (4), der Statistische Analyseplan (5) und die Studienberichte (6-8) der Studie CHRYSALIS sowie die Synopsen und der Statistische Analyseplan für den Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den gepoolten Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Um die Datenqualität der versorgungsnahen Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM sicherzustellen, wurde ein Bewertungsleitfaden anhand relevanter Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG erstellt (9). Dieser wurde in Abgleich mit den zur Verfügung stehenden Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen des CRISP-Registers sowie denen der Forschungsplattform NGM beantwortet. Die Evaluationen zur Datenqualität des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM können dem Bewertungsleitfaden in Anhang 4-K entnommen werden.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurde außerdem gemäß der Vorgabe des IQWiG Rapid Report zu versorgungsnahen Daten eine Confounderanalyse erstellt. Hierfür wurden durch eine SLR und anschließende Expertenvalidierung spezifische, den Behandlungseffekt potenziell verfälschende Störgrößen bezüglich des Endpunkts *Gesamtüberleben* identifiziert. In einem weiteren Schritt wurden kausale Zusammenhänge der identifizierten Störgrößen mithilfe eines gerichteten, azyklischen Graphen analysiert und durch einen weiteren deutschen medizinischen Experten validiert. Die durch dieses Vorgehen identifizierten Störgrößen wurden zur Adjustierung in den vergleichenden Analysen herangezogen.

Informationssynthese und -analyse

Die Studie CHRYSALIS wird anhand eines TREND-Statements 2004 (Item 1-13) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Das Register CRISP und die Forschungsplattform NGM werden jeweils in einem STROBE-Statement 2007 (Item 1-22) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie CHRYSALIS und des Vergleichs mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM werden berichtet. Es wird ein gepoolter Vergleich der Daten der Studie CHRYSALIS gegen die aggregierten Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM dargestellt, wenn eine ausreichende Homogenität der Datenquellen vorliegt. Da die gepoolte Analyse alle vorhandenen Informationen vereint, wird diese als Hauptanalyse betrachtet. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Amivantamab im zu bewertenden Anwendungsgebiet A.1 wird für die Wirksamkeit über den Vergleich zu den gepoolten Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM bewertet. Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Evidenz ist trotz Limitationen für einen Vergleich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberlebens geeignet. Zum einen handelt es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erfassbaren Endpunkt. Zum anderen werden verschiedene Maßnahmen, unter anderem mittels der Confounderanalyse zur Adressierung potenziell einflussnehmender Störgrößen, sowie weitere Sensitivitätsanalysen vorgenommen, welche bei hinreichend ähnlichen Effekten die Aussagesicherheit steigern.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Amivantamab im zu bewertenden Anwendungsgebiet A.1 wird für die Sicherheit und Verträglichkeit über die Ergebnisse des Vergleiches der durch die SLR identifizierten Studien zur Studie CHRYSALIS bewertet. Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als mit der zVT verbunden ist.

Im Nutzendossier werden folgende Endpunkte der Studie CHRYSALIS im Vergleich mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM bzw. im Vergleich mit den durch die SLR identifizierten Studien im erweiterten Anwendungsgebiet der zVT dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

- Morbidität
 - Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie
 - Allgemeine Ansprechrate
 - Progressionsfreies Überleben
- Sicherheit und Verträglichkeit

Des Weiteren erfolgt im Nutzendossier eine Darstellung der folgenden patientenberichteten Endpunkte aus der Studie CHRYSALIS:

- European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
- Patient Global Impression of Severity (PGIS)
- Patient Global Impression of Change (PGIC)
- Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich zur durch den G-BA definierten Vergleichstherapie Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A.1 „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ aus den Ergebnissen des Vergleichs der Studien CHRYSALIS mit CRISP und NGM entlang der in den jeweiligen Studien erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten.

4.1.5.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Insbesondere für die Patienten mit einer seltenen Exon-20-ins besteht derzeit keine zielgerichtete Therapieoption auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Diese Patienten sind nach Versagen einer platinbasierten Therapie einer heterogenen Therapiesituation ausgesetzt. Die zugelassenen Therapien zielen vorwiegend auf breit gefasste Anwendungsgebiete ab. Der zielgerichtete, erkrankungskontrollierende und lebensverlängernde Effekt von Amivantamab wird in der Endpunktkategorie Mortalität durch den Endpunkt *Gesamtüberleben* dargestellt.

Der Unterschied im *Gesamtüberleben* zugunsten der Behandlung mit Amivantamab im Vergleich zur zVT (Multikomparatorvergleich) ist beim Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den gepoolten Daten CRISP und NGM statistisch signifikant. Das Risiko zu versterben ist unter der Behandlung mit Amivantamab 64% geringer als unter der Behandlung mit der zVT (HR: 0,36 [0,22; 0,58], $p < 0,0001$). Auch die umfassenden Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status, zu den eingeschlossenen Behandlungslinien, zu den Datenschnitten der Studie CHRYSALIS sowie der zVT zeigen über verschiedene Analysemethoden hinweg einen konsistenten, robusten und statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden.

Mit einem medianen *Gesamtüberleben* von 22,7 Monaten in der Studie CHRYSALIS und 12,35 Monaten in den gepoolten Daten von CRISP und NGM leben Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, im Median zehn Monate länger im Vergleich zu Patienten, die mit der Vergleichstherapie behandelt werden. Der positive Effekt von Amivantamab auf das Gesamtüberleben ist hinreichend groß, konsistent und robust und damit nicht allein auf eine potenzielle Verzerrung zurückzuführen.

4.1.5.2 Morbidität

Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie

Die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* erfasst die Zeit bis zum Beginn der nächsten systemischen Krebstherapie oder Eintritt des Todes.

Der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* zugunsten der Behandlung mit Amivantamab im Vergleich zur zVT (Multikomparatorvergleich) wird beim Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den gepoolten Daten CRISP und NGM deutlich. Das Risiko, eine nachfolgende Therapie zu erhalten, ist unter der Behandlung mit Amivantamab 61% geringer als unter der Behandlung mit der zVT (HR: 0,39 [0,25; 0,63], $p < 0,0001$). Die umfassenden Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status und zu den eingeschlossenen Behandlungslinien zeigen dabei einen konsistenten, robusten und statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden.

Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt in der Studie CHRYSALIS 12,42 Monate, während sie in den gepoolten Daten CRISP und NGM 5,36 Monate im Median beträgt. Das entspricht einer Verzögerung einer nachfolgenden Therapie um nahezu sieben Monate.

Tumoransprechen durch den Endpunkt Allgemeine Ansprechrates

Das Erreichen des *Tumoransprechens*, das durch den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrates* gemessen wird, ist ein Erfolgsindikator für die Wirksamkeit der Behandlung gegen den Tumor, sowohl im Ausmaß als auch in der Dauer. Neben der Reduktion von Tumorlast und Tumormasse gilt es als frühestmöglicher Erfolg einer Behandlung.

Der Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den gepoolten Daten CRISP und NGM zeigt für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrates* keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Amivantamab im Vergleich zur zVT (Multikomparatorvergleich). In Form der *Allgemeinen Ansprechrates (INV)* zeigt sich in der Hauptanalyse der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten aus CRISP und NGM ein Odds Ratio (OR) von 2,92 [0,93; 9,11], $p=0,0576$. Das entspricht einem deutlichen numerischen Vorteil zugunsten der Intervention mit Amivantamab im Vergleich zur zVT für Patienten nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Progressionsfreies Überleben

Das *Progressionsfreie Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität und Ansprechen. Nach Versagen einer platinbasierten Therapie stellt der Endpunkt im fortgeschrittenen NSCLC einen Indikator für den weiteren Erfolg bzw. Misserfolg der palliativ intendierten Erkrankung dar. Ein verlängertes Progressionsfreies Überleben bedeutet die Verhinderung des weiteren Fortschreitens der Erkrankung und damit auch eine Verzögerung des Einsatzes von Folgetherapien unter schlechten körperlichen Bedingungen mit möglichen starken Nebenwirkungen.

Der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zugunsten der Behandlung mit Amivantamab im Vergleich zur zVT (Multikomparatorvergleich) wird beim Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den gepoolten Daten CRISP und NGM deutlich. Das Risiko, zu versterben oder eine Progression zu erfahren, ist unter der Behandlung mit Amivantamab 53% geringer als unter der Behandlung mit der zVT (HR: 0,47 [0,37; 0,82], $p=0,0001$).

4.1.5.3 Patientenberichtete Endpunkte

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Beibehaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und weitestgehender Symptombefreiheit ist eines der obersten Therapieziele in onkologischen Behandlungen im palliativen Therapiesetting. Für Letzteres spielt sowohl die subjektive Einschätzung des Patienten zum Ausgangsbefinden als auch seine Wahrnehmung zum Verlauf der Erkrankung eine besondere Rolle. In der Studie CHRYSALIS sind patientenberichtete Instrumente eingesetzt worden, welche das subjektive Empfinden der Patienten in Bezug auf den Gesundheitszustand (*EQ-5D VAS*, *PGIS*, *PGIC*) sowie in Bezug auf die auftretende Symptomatik (*NSCLC-SAQ*) beschreiben. Da kein Vergleich dieser patientenberichteten Instrumente gegenüber den deutschen Versorgungsdaten möglich ist, erfolgt die Einordnung basierend auf den in der nicht-vergleichenden Studie CHRYSALIS zur Verfügung stehenden Daten.

In den Analysen der Verlaufswerte und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die patientenberichteten Instrumente *EQ-5D VAS*, *PGIS*, *PGIC* und *NSCLC-SAQ* der Studie CHRYSLIS zeigt sich ein stabiler Verlauf für Patienten, welche eine Therapie mit Amivantamab erhalten. Zusammenfassend wird weder in Bezug auf die Abfrage des Gesundheitszustandes noch in Bezug auf die Abfrage der Symptomatik eine negative Beeinträchtigung durch die Verabreichung von Amivantamab zur Behandlung von Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins deutlich. Diese Ergebnisse aus der Studie CHRYSLIS werden ergänzend dargestellt.

4.1.5.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Der Zusatznutzen für Amivantamab im Anwendungsgebiet A.1 wird für die Sicherheit und Verträglichkeit über die Ergebnisse des Vergleichs der in der SLR identifizierten Studien zur Studie CHRYSLIS bewertet. Im Vergleich zur zVT weist Amivantamab entlang der Gesamtraten der Verträglichkeit ein Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das als nicht nachteilig im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed einzuschätzen ist.

In der Gesamtschau der Gesamtraten der Verträglichkeit ergibt sich in den jeweiligen Vergleichen lediglich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ein numerischer Nachteil der Anteile zuungunsten von Amivantamab. Dies kann auf die längere Beobachtungsdauer in der Studie CHRYSLIS zurückgeführt werden und spiegelt sich nicht in den anderen Gesamtraten der Verträglichkeit wider, in denen Amivantamab ähnliche oder niedrigere Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen aufweist.

Auf Ebene der PT im Rahmen des Vergleichs der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* treten unter der Behandlung mit Amivantamab keine PT auf, welche mindestens 5% betragen. Demgegenüber traten in den identifizierten Studien zu Docetaxel und Pemetrexed jeweils *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in mehreren PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf. Hervorzuheben ist, dass diese PT in der Studie CHRYSLIS nicht oder nicht in diesem Ausmaß beobachtet werden.

Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur Therapie mit der zVT verbunden ist. Dies ergibt sich insbesondere aus dem Vergleich der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* auf Ebene der PT.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Amivantamab aus der Studie CHRYSLIS:

Als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind *Infusionsbedingte Reaktionen*, *Hautausschlag*, *Interstitielle Lungenerkrankung* und *Periphere Ödeme* definiert.

Infusionsbedingte Reaktionen treten bei 63,4% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) der Patienten der Studie CHRYSALIS auf. Bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* zeigt sich ein Anteil von 1,3% und für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* ein Anteil von 2,6%. Der Anteil durch *Infusionsbedingte Reaktionen* verursachter *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, liegt bei 1,3%.

Hautausschläge treten bei 85,6% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) der Patienten in der Studie CHRYSALIS auf. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zeigt sich ein Anteil von 1,3% und für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* ein Anteil von 3,9%. Der Anteil an *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, liegt aufgrund von *Hautausschlägen* bei 1,3%.

Interstitielle Lungenerkrankungen treten bei 3,9% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) der Patienten in der Studie CHRYSALIS auf. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zeigt sich ein Anteil von 2,6% und für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* ein Anteil von 0,7%. Der Anteil an *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, liegt aufgrund der *Interstitiellen Lungenerkrankungen* bei 1,3%.

Periphere Ödeme treten bei 25,5% (*Jegliche unerwünschten Ereignissen*) der Patienten in der Studie CHRYSALIS auf. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* zeigt sich ein Anteil von 0,7%. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, werden keine *Peripheren Ödeme* beobachtet.

4.1.5.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse der vergleichenden Analysen von Amivantamab gegenüber der zVT für die patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit zusammen.

Tabelle 4-2: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität, patientenberichteter Endpunkte und Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit

Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib, Pemetrexed (Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyseset) ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis Anteil an Ereignissen
Mortalität	
Gesamtüberleben	<p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p style="text-align: center;">Naiv</p> <p>HR: 0,36; 95%-KI [0,22; 0,58]; p<0,0001 22,77 vs. 12,35 Monate 35,1% vs. 73,5% Ereignisse</p> <p style="text-align: center;">PSM ATT</p> <p>HR: 0,43; 95%-KI [0,25; 0,74]; p=0,0022</p> <p style="text-align: center;">Multivariable Regression</p> <p>HR: 0,39; 95%-KI [0,22; 0,70]; p=0,0014</p>
Morbidität	
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie	<p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p style="text-align: center;">Naiv</p> <p>HR: 0,39; 95%-KI [0,25; 0,63]; p<0,0001 12,42 vs. 5,36 Monate 57% vs. 82,4% Ereignisse</p> <p style="text-align: center;">PSM ATT</p> <p>HR: 0,48; 95%-KI [0,29; 0,81]; p=0,0058</p> <p style="text-align: center;">Multivariable Regression</p> <p>HR: 0,39; 95%-KI [0,24; 0,61]; p<0,0001</p>

Allgemeine Ansprechrate (INV)	<p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p>Naiv OR: 2,92; 95%-KI [0,93; 9,11]; p=0,0576 36,8% vs. 16,7% Ereignisse</p> <p>PSM ATT OR: 2,44; 95%-KI [1,21; 4,91]; p=0,0126</p> <p>Multivariable Regression OR: 2,65; 95%-KI [0,81; 8,68]; p=0,1081</p>
Progressionsfreies Überleben (INV)	<p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p>Naiv HR: 0,47; 95%-KI [0,32; 0,70]; p=0,0001 6,93 vs. 4,96 Monate 71,1% vs. 73,5% Ereignisse</p> <p>PSM ATT HR: 0,55; 95%-KI [0,37; 0,82]; p=0,0031</p> <p>Multivariable Regression HR: 0,49; 95%-KI [0,33; 0,71]; p=0,0002</p>
Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS)
Morbidität	
Patientenberichtete Endpunkte: EQ-5D VAS	Für die patientenberichteten Endpunkte zeigt sich eine Erhaltung eines stabilen Gesundheitszustandes unter der Behandlung mit Amivantamab.
Patientenberichtete Endpunkte: Patient Global Impression of Severity (PGIS)	
Patientenberichtete Endpunkte: Patient Global Impression of Change (PGIC)	
Patientenberichtete Endpunkte: NSCLC-SAQ	
Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Nebenwirkungsprofil von Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed, basierend auf publizierten Daten, die mittels einer SLR in einem erweiterten Anwendungsgebiet identifiziert wurden

Sicherheit und Verträglichkeit	
Sicherheit und Verträglichkeit	Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur Therapie mit der zVT verbunden ist.
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, HR: Hazard Ratio, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire, OR: Odds Ratio, PSM ATT: Propensity Score Matching Average, SLR: Systematisches Review, VAS: Visuelle Analogskala.</p>	

Nach Versagen des palliativ intendierten Behandlungsansatzes einer platinbasierten Therapie sind die wesentlichen Behandlungsziele für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einer EGFR Exon-20-ins die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Erhaltung eines stabilen, symptomfreien Gesundheitszustandes unter Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies geht mit einer möglichst langfristigen Verhinderung des weiteren Fortschreitens des Lungenkarzinoms einher, sowohl lokal als auch in Form von Metastasen, die wichtige Treiber der Mortalität und Morbidität darstellen.

Für die Nutzenkategorie Mortalität demonstriert die vorliegende Evidenz zum Endpunkt *Gesamtüberleben* in den vergleichenden Analysen, dass Patienten unter Amivantamab im Vergleich zur zVT im Median zehn Monate später versterben und damit von einem längeren Gesamtüberleben profitieren können. Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 64%-ige Reduktion des Risikos zu versterben. Der Effekt ist robust, konsistent und statistisch signifikant über verschiedene Sensitivitätsanalysen, so dass davon auszugehen ist, dass er nicht allein durch Störgrößen verursacht sein kann. In der Nutzenkategorie **Mortalität ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, durch eine moderate Lebensverlängerung mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.**

In der Nutzenkategorie Morbidität liefern die vergleichenden Analysen zu den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Allgemeine Ansprechraterate* und *Progressionsfreies Überleben* unterstützende Evidenz zum eindeutigen Überlebensvorteil der Endpunktkategorie Mortalität. Unter der Gabe von Amivantamab wird sowohl die Progression der Erkrankung als auch das Einleiten einer Folgetherapie signifikant verzögert. In der Studie CHRYSALIS zeigt sich unter Therapie mit Amivantamab ein stabiler Verlauf bei den patientenberichteten Endpunkten.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden die Ergebnisse des Literaturvergleiches für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur Therapie mit der zVT verbunden ist.

Trotz der Limitationen der durchgeführten Vergleiche kann in der Gesamtschau davon ausgegangen werden, dass der Nutzen von Amivantamab für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie gegenüber einem potenziellen Schaden eindeutig überwiegt. Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der vorliegenden Erkrankung, der kleinen betroffenen Patientenpopulation sowie einer Erkrankungssituation, welche aufgrund von fehlenden wirksamen, sicheren und zielgerichteten Therapieoptionen einen unabdingbaren medizinischen Bedarf aufweist, ist der beobachtete Überlebensvorteil von im Median zehn Monaten als bedeutsam einzustufen. Es zeigt sich eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für eine wirksame Behandlung. Daraus lässt sich **insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

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.

Das Anwendungsgebiet von Amivantamab (Rybrevant®) als Monotherapie ist die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der bispezifische EGFR- und cMET-Antikörper Amivantamab als Monotherapie.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Amivantamab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 26.03.2020 und am 10. Dezember 2020 für die Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA Beratungsgespräche in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-013 und 2020-B-316). Der G-BA führte dort die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet auf.

Die durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie wurde folgendermaßen benannt:

Teilanwendungsgebiet A.1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist:

- Docetaxel

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

oder

- Pemetrexed

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A.1.

Jede der genannten Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird einbezogen und ein Multikomparatorvergleich angestrebt. Das Vorgehen im Sinne eines Multikomparatorvergleichs wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 10. Dezember 2020 (2020-B-316) bestätigt und solle demnach abhängig von der Datenlage durchgeführt werden. In Anbetracht der vorhandenen Patientenzahlen zu den durch den G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die für einen Vergleich zur Verfügung stehen, gewährleistet dieses Vorgehen, die bestverfügbare Evidenz darzustellen.

- Multikomparatorvergleich:
Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed

Teilanwendungsgebiet A.2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist:

Best-Supportive-Care (BSC)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A.2.

Endpunkte

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Amivantamab im vorliegenden Indikationsgebiet erfolgt entlang patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt 3. Titel § 7 Absatz 4 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (10). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen, nicht randomisiert sind oder weitere Untersuchungen darstellen (z.B. Vergleiche mit Versorgungsdaten aus Registern). Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden zum einen die nicht-vergleichende Phase-1-Studie CHRYSALIS sowie für Vergleiche Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ 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 exemplarisch für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien beschrieben. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Amivantamab

Patientenpopulation

Die für die betrachteten Fragestellungen zu beurteilende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der bispezifische EGFR- und cMET-Antikörper Amivantamab als Monotherapie. Die Dosierung erfolgt gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Amivantamab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 26.03.2020 und am 10. Dezember 2020 für die Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA Beratungsgespräche in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-013 und 2020-B-316) (1, 11). Die durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie wurden dort folgendermaßen benannt:

Teilanwendungsgebiet A.1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist:

- Docetaxel

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

oder

- Pemetrexed

Teilanwendungsgebiet A.2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care (BSC)

In Abschnitt 4.3.2.3.1.5 wird der vollständige Studienpool für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab im relevanten Anwendungsgebiet dargestellt. Die identifizierte Studie CHRYSALIS schließt Patienten ein, die dem Teilanwendungsgebiet A.1 entsprechen. Die Selektion nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab in einer Population, die gemäß definiertem Teilanwendungsgebiet A.2 für eine weitere Chemotherapie nicht geeignet ist, resultiert nicht in der Identifikation einer Studie. Insofern liegen nach der Selektion für das Teilanwendungsgebiet A.2 keine bewertungsrelevanten Daten vor, die zum Vergleich mit Daten zur entsprechenden zVT BSC herangezogen werden könnten. Daher werden in den folgenden Abschnitten der Informationsbeschaffung spezifische Suchen nach Studien für weitere Untersuchungen mit der zVT für Teilanwendungsgebiet A.1 beschrieben. Auf die Darstellung einer Suche für weitere Untersuchungen mit BSC 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), 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 (10, 12). Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Nur wenn Evidenz dieser Güte nicht gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) in die Evaluation eingeschlossen.

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.

Vorgehen zur Identifikation relevanter Evidenz

Tabelle 4-3: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen

Recherchenschritt	Thema der Recherche	Ergebnis
1	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Keine Evidenz identifiziert
2	Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Studie CHRYSALIS (3)
3	Suche nach RCT im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT	Keine Evidenz identifiziert, die einen Vergleich zulässt
4	Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien und nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT	Keine Evidenz identifiziert, die für einen Vergleich herangezogen werden kann
5	Ergänzende Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	Studienpool für Verträglichkeitsdaten der zVT wie in Tabelle 4-43 angegeben

Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Quelle: (3)

Im Folgenden wird beschrieben, nach welcher Methodik Studien identifiziert werden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im zu bewertenden Anwendungsgebiet in Frage kommen. Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie, welche für eine weitere Chemotherapie geeignet sind (A.1). Zur Identifizierung von relevanten Publikationen erfolgt ein mehrstufiger Recherche- und Selektionsprozess basierend auf einer SLR, wie in Abschnitt 4.2.3 zur Informationsbeschaffung beschrieben.

- (1) Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der zuerst erfolgten Suche (1) wurde keine Evidenz identifiziert.

- (2) Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche (2) wurde die dieser Nutzenbewertung zu Grunde liegende, nicht-vergleichende Phase-1-Studie CHRYSALIS identifiziert, bei welcher es sich um die Zulassungsstudie von Amivantamab Monotherapie in dem beschriebenen Anwendungsgebiet A.1 handelt.

- (3) Suche nach RCT im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

Mit der Suche (3) wurde keine Evidenz identifiziert, die einen Vergleich von Amivantamab mit der durch den G-BA definierten zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im Anwendungsgebiet A.1 zulässt.

- (4) Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien und nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

Mit der Suche (4) wurde ebenfalls keine Evidenz identifiziert, die für einen Vergleich herangezogen werden kann. Aus diesem Grund ist die Janssen-Cilag GmbH eine Kooperation mit dem CRISP-Register als auch mit der Forschungsplattform NGM eingegangen, um vergleichende Analysen mit Daten aus der deutschen Versorgungsrealität zu ermöglichen. Die dafür durchgeführten Registerstudien beinhalten den Vergleich zwischen Amivantamab basierend auf den Studiendaten der Studie CHRYSALIS (Amivantamab) und der zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) basierend auf den Daten von CRISP und NGM als Multikomparatorvergleich. Nähere Informationen hierzu können der Tabelle 4-33 sowie der Tabelle 4-34 entnommen werden. Es wurden sowohl vergleichende Analysen jeweils mit CRISP und NGM durchgeführt als auch eine Analyse, in der die Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM gepoolt mit den Daten der Studie CHRYSALIS verglichen werden.

- (5) Ergänzende Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Da im Rahmen der herangezogenen Registerstudien mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit der zVT im geplanten Anwendungsgebiet A.1 zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10), erfolgt die ergänzende Suche (5). Hierfür wird explizit eine breitere Population an Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation sowie unklarem EGFR-Status eingeschlossen. Hierfür wird davon ausgegangen, dass unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Mutationsstatus bei der Behandlung mit einer spezifischen Medikation auftreten und bei fehlenden Daten zur spezifischen Mutation deshalb die Nebenwirkungen bei ähnlichen Anwendungsgebieten herangezogen werden können (13, 14). Der identifizierte Studienpool mit Vergleichsdaten zur zVT wird in Tabelle 4-43 angegeben.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status (Suchschritt 5; weitere Untersuchungen).

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Suchschritt 1)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie	A.1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation von Amivantamab (15)
Intervention	E2 Amivantamab, Dosierung gemäß Fachinformation	A2 Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Amivantamab (15)
Vergleichstherapie	E3 zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch für Teilanwendungsgebiet A.1: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder • Pemetrexed für Teilanwendungsgebiet A.2: <ul style="list-style-type: none"> • BSC 	A3 Vergleichstherapie abweichend	zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch am 26.03.2020 (11)
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	Auswahl der Nutzen-dimensionen gemäß 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA (10)
Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte klinische Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar

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	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA (10)
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: BSC: Best Supportive Care, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), VerFO: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: (10, 11, 15)</p>					

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nicht randomisierte Studien (Suchschritt 2; weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie	A.1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation von Amivantamab (15)
Intervention	E2 Amivantamab, Dosierung gemäß Fachinformation	A2 Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Amivantamab (15)
Vergleichstherapie	E3 Nicht zutreffend	A3 Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
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	Auswahl der Nutzen-dimensionen gemäß 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (10)
Studiendesign	E5 Nicht randomisierte, nicht-vergleichende, klinische Studien	A5 Nicht klinische Studien, Case Reports	Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
Studiendauer	E6 Jede Studiendauer	A6 Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp^a	E7 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7 Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (10)
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.</p> <p>Quellen: (10, 15)</p>			

Suche nach Studien mit der zVT

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit der zVT (Suchschritt 3 und Suchschritt 4; weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patienten-population	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie	A.1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation von Amivantamab (15)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Intervention	E2 zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch für Teilanwendungsgebiet A.1: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder • Pemetrexed 	A2 Intervention abweichend	Suche nach Studien mit der zVT für einen Vergleich mit Individualdaten
Vergleichstherapie	E3 Nicht relevant	A3 Nicht zutreffend	Für den Vergleich mit Individualdaten wird lediglich der Interventionsarm relevanter Studien herangezogen
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	Auswahl der Nutzen-dimensionen gemäß 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA (10)
Studiendesign	RCT und weitere Untersuchungen mit der zVT		
	E5 Randomisierte kontrollierte klinische Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß Abs. 3 § 11 VerFO des G-BA ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
	Nicht randomisierte, nicht-vergleichende, klinische Studien	Nicht klinische Studien, Case Reports	Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
	Nicht-interventionelle retrospektive Beobachtungsstudien		Falls keine Interventionsstudien identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.

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	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA (10)
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> <p>Quellen: (10, 15)</p>					

Suche nach Studien mit der zVT zur Auswertung von Verträglichkeitsdaten

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status (Suchschritt 5; weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Versagen einer platinbasierten Therapie mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	A.1 Studienpopulation abweichend	Da für die relevante Patientenpopulation keine Untersuchungen identifiziert werden konnten, wird die Patientenpopulation für diese Suche erweitert.
Intervention	E2 zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch für Teilanwendungsgebiet A.1: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder • Pemetrexed 	A2 Intervention abweichend	Suche nach Studien mit der zVT für einen Vergleich mit Individualdaten
Vergleichstherapie	E3 Nicht relevant	A3 Nicht zutreffend	Für den Vergleich mit Individualdaten wird lediglich der Interventionsarm relevanter Studien herangezogen.
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen werden können	Auswahl aus den Nutzendimensionen gemäß 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA (10)
Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte klinische Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß Abs. 3 § 11 VerFO des G-BA ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib).

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 Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA (10)
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 gefunden werden, werden mit dem Ausschlussgrund Publikationstyp für die bibliographische Recherche nicht selektiert. Zur Identifizierung von Studien mit berichteten Verträglichkeitsdaten werden sie berücksichtigt und selektiert, weil in dieser ergänzenden Recherche keine separate Studienregisterrecherche durchgeführt wird.</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> <p>Quellen: (10)</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 Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategien sind gemäß dem PICO-Schema jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen aufgebaut und werden dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suchen hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und im IQWiG-Methodenpapier 6.0 (16) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (17, 18). Die im Cochrane Central Register of Controlled Trials gefundenen Treffer werden bezüglich des Studientyps nicht eingegrenzt.

Im Rahmen der Suche nach weiteren Untersuchungen wird zur Identifizierung von nicht randomisierten Studien neben dem Cochrane-Filter (nur MEDLINE) und dem Wong-Filter (MEDLINE und EMBASE) auch der vom IQWiG empfohlene Filter für nicht randomisierte Studien nach Waffenschmidt eingesetzt (19).

Da die einarmige Studie CHRYSALIS für das zu bewertende Arzneimittel Amivantamab im Anwendungsgebiet A.1 identifiziert wird, wird ein mehrstufiger Recherche- und Selektionsprozess durchgeführt, um für einen Vergleich geeignete Evidenz zu identifizieren.

Tabelle 4-8: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen

Rechercheschritt	Thema der Recherche	Ergebnis
1	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Keine Evidenz identifiziert
2	Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Studie CHRYSALIS (3)
3	Suche nach RCT im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT	Keine Evidenz identifiziert, die einen Vergleich zulässt
4	Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien und nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT	Keine Evidenz identifiziert, die für einen Vergleich herangezogen werden kann
5	Ergänzende Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status	Studienpool für Verträglichkeitsdaten der zVT wie in Tabelle 4-43 angegeben
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)		
Quellen: (3)		

Die relevanten Publikationen werden 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 für die jeweilige Datenbank sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Amivantamab

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab wird mit den verschiedenen Bezeichnungen für den Wirkstoff und dem Markennamen durchgeführt und nicht weiter nach PICO-Kriterien eingeschränkt (Suchzeitpunkt: 16.11.2021). Die Treffer für diese umfassende Recherche werden gemäß den Selektionskriterien sowohl für die Identifizierung von RCT als auch der weiteren Untersuchungen herangezogen.

Suche nach Studien mit der zVT – Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed

Zur Durchführung eines Vergleichs der Studie CHRYSALIS mit der zVT wird eine Suche für die Identifizierung klinischer Studien (sowohl randomisierter klinischer Studien als auch weiterer Untersuchungen) durchgeführt. Hierbei wird nach Studien gesucht, in denen als Intervention oder Vergleichstherapie die zVT angewendet wird. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet (18). In MEDLINE wird zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (17). Im Cochrane Central Register of Controlled Trials wird nicht auf

Studientypen eingeschränkt. Im Rahmen der Suche nach weiteren Untersuchungen, insbesondere nach nicht randomisierten Studien, wird neben dem Cochrane-Filter (nur MEDLINE) und dem Wong-Filter (MEDLINE und EMBASE) auch der vom IQWiG empfohlene Filter für nicht randomisierte Studien nach Waffenschmidt (19); MEDLINE und adaptiert für EMBASE) genutzt.

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Da durch die Suche mit der zVT im Anwendungsgebiet A1 mit der spezifischen Exon-20-ins-Mutation keine randomisierten klinischen Studien oder weiteren Untersuchungen identifiziert wurden, wird eine zusätzliche Suche durchgeführt nach Studien, deren Patientenpopulation einen Vergleich der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten der zVT mit denen des zu bewertenden Arzneimittel in der vorliegenden Studienauswertung zulässt. Für die Population werden erwachsene Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status eingeschlossen, um Patienten mit einem getesteten EGFR-Status zu identifizieren. Da die deutsche Leitlinie bei Patienten mit Exon-20-Insertionen eine systemische Therapie wie bei Wildtyp empfiehlt (20), werden auch Studien gesucht, die Patienten mit bestätigtem EGFR-Wildtyp einschließen. Die Population wird mit den gleichen Suchbegriffen gesucht wie für die Suche nach RCT oder weiteren Untersuchungen mit der zVT, jedoch werden die erhaltenen Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Tabelle 4-7 selektiert.

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.

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Amivantamab

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 16.11.2021).

Ebenso wird das Arzneimittelinformationssystem (AMIce; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>; Suchzeitpunkt: 01.12.2021) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT – Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed

Eine systematische Suche unter Berücksichtigung aller definierten Ein- und Ausschlusskriterien ist in den vorhandenen Abfrageformularen der Studienregister nicht möglich. Aus diesem Grund werden bei den Registersuchen möglichst breite Suchstrategien auf Basis von Stichworten zur Population inklusive Synonymen angewendet und nicht auf eine Intervention eingeschränkt, um für die anschließende Selektion einen vollständigen Studienpool heranzuziehen.

Zur Identifikation von relevanten Studien mit der zVT werden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, clinicaltrialsregister.eu) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 16.11.2021).

Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

Die Suchen nach Einträgen mit Ergebnisberichten für die Wirkstoffe der zVT in der Studienregisterdatenbank AMIce (vormals AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) und im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) ergeben keine Ergebnisse.

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Zur Identifizierung von Studien, die in dem erweiterten Anwendungsgebiet der zVT Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status enthalten, werden in einer ergänzenden Selektion nicht nur die bibliographischen Einträge aus der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials gesichtet, sondern auch diejenigen Einträge, die aus [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov) sowie dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP Search Portal) in die Datenbank aufgenommen worden sind (21). Daher werden diese aus den obligatorisch zu recherchierenden Studienregistern stammenden Ergebnisse der Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT zusätzlich gemäß Einschlusskriterien in Tabelle 4-7 selektiert.

Als Meta-Datenbank enthält das ICTRP Search Portal der WHO auch Einträge auch dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR, clinicaltrialsregister.eu), wenn auch mit zeitlich verzögerter Verfügbarkeit.

Retrospektive Auswertungen zur Sensitivität des Cochrane Central Register of Controlled Trials ergaben eine hohe Abdeckung relevanter RCT (22).

Für die identifizierten und in Tabelle 4-38 aufgelisteten Studien wird in der Studienregisterdatenbank AMIce (vormals AMIS, <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) und im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten gesucht.

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

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Amivantamab

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: 01.12.2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Amivantamab), der Markenname (Rybrevant), die Produktbezeichnung (JNJ61186372 oder JNJ372) und die Studienbezeichnungen CHRYSALIS, 61186372EDI1001 oder EDI1001 verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT – Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed

Über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche werden keine relevanten RCT oder weiteren Untersuchungen identifiziert. Gemäß Modulvorlage wird keine Suche mit den Wirkstoffen der definierten zVT durchgeführt, weil diese Suchergebnisse keine Treffer im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet erwarten lassen.

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche werden relevante Studien identifiziert. Gemäß Modulvorlage wird eine Suche mit den Bezeichnungen der identifizierten Studien im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die gefundenen Dokumente werden geprüft, ob ihre Indikation dem NSCLC nach Versagen einer platinbasierten Therapie bei Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status vergleichbar ist. Die Ergebnisse dieser Suche sind den Angaben zum entsprechenden Studienpool in Tabelle 4-40 zu entnehmen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der

Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-7) 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.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

Die Validität der in diesem Nutzendossier präsentierten Evidenz wird in Übereinstimmung mit den beschriebenen Anforderungen und Kriterien (Modulvorlage des Abschnittes 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft und Nachweise) in Anhang 4-F bewertet. Dazu werden die

Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen klinischen Studien sowie Register bzw. Forschungsplattformen und der dazugehörigen vergleichenden Analysen beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wird auf klinischer Studienebene bzw. Register- oder Forschungsplattformebene und für jeden Endpunkt mit Hilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die Verzerrungspotenziale der Studien bzw. Endpunkte werden entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Kann eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wird dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Ist von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten, wird dies als hohes Verzerrungspotenzial gewertet. Dieser Fall muss auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorliegen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen verfügbar sind). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss dieser Daten.

Bei den in diesem Nutzendossier herangezogenen Datenquellen handelt es sich um die nicht-vergleichende klinische Studie CHRYSALIS sowie nicht-vergleichende Daten zur zVT aus Registern bzw. einer Forschungsplattform. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene kann daher nicht bestimmt werden.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Ergebnissicherheit

Nach der Einordnung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering.

Bei den in diesem Nutzendossier herangezogenen Datenquellen handelt es sich um nicht-vergleichende Studien, so dass die Einordnung der Ergebnissicherheit nicht auf den Annahmen von randomisierten, kontrollierten Studien vorgenommen werden kann. Zur Aussagekraft der Ergebnissicherheit werden Informationen aus den Studienprotokollen, Statistischen Analyseplänen sowie Studienberichten herangezogen. Die Ergebnisse der Einordnung sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

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.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt auf Basis der Items 1 bis 13 des TREND-Statements bzw. der Items 1 bis 22 des STROBE-Statements (Anhang 4-E) sowie, sofern möglich, entlang der korrespondierenden Flow-Charts. So werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign und die Methodik der Studien, die Studienpopulation, die Intervention und die betrachteten Zielgrößen dargestellt.

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

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.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

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

- Alter in Jahren (< 65 vs. ≥ 65, < 75 vs. ≥ 75)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, andere, nicht angegeben)
- Gewicht (< 80 kg vs. ≥ 80 kg)
- BMI (< 18,5 vs. 18,5 - < 25 vs. 25 - < 30, vs. ≥ 30)
- Region des Prüfzentrums (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere)
- ECOG-Status zur Baseline (0 vs. ≥ 1)

Erkrankungsspezifische Charakteristika

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

- Hauptsächliche Exon-20-Insertionsmutationsvariante (V769 vs. H773 vs. andere vs. unbekannt sowie alle Mutationen individuell)
- Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom vs. großzelliges Karzinom vs. andere)
- Histologischer Grad zur Erstdiagnose (gut differenziert vs. moderat differenziert vs. schlecht differenziert vs. anderes vs. nicht berichtet)
- Krebsstadium zur initialen Diagnose (IA vs. IB vs. IIA vs. IIB vs. IIIA vs. IIIB vs. IV)
- Lokalisation von Metastasen (Knochen, Gehirn, Leber, Nebennierendrüse, Lymphknoten, andere)

Medizinische Vorgeschichte

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

- Raucherstatus (aktuell/in Vergangenheit Raucher vs. kein Raucher)
- Vorherige Immuntherapie (Vorherige Immuntherapie erhalten vs. keine vorherige Immuntherapie erhalten)
- Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)
- Anzahl der vorherigen Behandlungslinien (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 und mehr)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Abbildung des Nutzens von Amivantamab in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen beziehungsweise ihre Relevanz anderweitig zu begründen ist. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden folgende in der Studie CHRYSALIS eingeschlossenen Endpunkte berichtet:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment)
 - Tumoransprechen
 - Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)
 - Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
 - Progressionsfreies Überleben
 - European Quality of Life-5 Dimension VAS (EQ-5D VAS)
erhoben ab Amendment 7 des Studienprotokolls (August 2019)
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
erhoben ab Amendment 7 des Studienprotokolls (August 2019)
 - Patient Global Impression of Change (PGIC)
erhoben ab Amendment 7 des Studienprotokolls (August 2019)

- Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment-Fragebogen (NSCLC-SAQ)

erhoben ab Amendment 7 des Studienprotokolls (August 2019)

- **Verträglichkeit**

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (23). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d.h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, stellt ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie dar (23).

Validität

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

Morbidität

Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment)

Operationalisierung

Die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment, TTNT)* ist ein in der Studie CHRYSLIS *post hoc* definierter Endpunkt und operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation und dem Datum der nächsten systemischen Krebstherapie oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die keinen Therapiewechsel erfahren haben oder einen unbekanntem Status hinsichtlich ihres Therapiewechsels aufweisen, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Erfassung der Erkrankung zensiert. Patienten mit keiner Erfassung der Erkrankung nach Baseline werden zum Tag 1 zensiert.

Patientenrelevanz

Schwerwiegende Veränderungen im Krankheitsverlauf wie das Nichtansprechen oder Versagen auf eine Behandlung können, insbesondere in der fortgeschrittenen Krankheitsphase des Lungenkarzinoms, zu krisenhaften Erleben bei den Patienten führen (20). Während das *Progressionsfreie Überleben* die Verschlechterung des Gesundheitszustandes objektiv und valide abbildet, ist die Notwendigkeit der Initiierung einer Folgetherapie in der Regel die therapeutische Konsequenz aus dem Scheitern der Behandlung und hat im vorliegenden Anwendungsgebiet direkte Konsequenzen für den Patienten. Einige Patienten erhalten nach der beobachteten Behandlungslinie keine Therapie mehr, andere werden mit Chemotherapien oder anderen Therapien behandelt. Aufgrund der patientenindividuellen Entscheidung bezüglich der nachfolgenden Therapie wird der Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als unterstützende Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Das Ereignis „Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie oder Tod jeglicher Ursache“ ist bezüglich des Eintretens eindeutig und objektiv definiert (Datum der Initiation einer neuen Therapie oder das Versterben des Patienten, bezüglich der Kriterien zur Einleitung einer nachfolgenden Therapie siehe vorherigen Abschnitt). In Versorgungsdaten im NSCLC konnte ein starker Zusammenhang der Endpunkte *Progressionsfreies Überleben* und *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* gezeigt werden (24). Im Gegensatz zu anderen Endpunkten ist *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* auch in versorgungsnahen Daten sicher und objektiv erfassbar, da Beginn und Ende von Krebstherapien regelhaft dokumentiert werden müssen.

Tumoransprechen

Operationalisierung

Das *Tumoransprechen* wird in der Studie CHRYSALIS als primärer Endpunkt erhoben. Das Tumorwachstum kann durch den Einsatz von computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahmen beurteilt und verfolgt werden. Für die standardisierte Kategorisierung des *Tumoransprechens* werden die international anerkannten RECIST v1.1. Kriterien zugrunde gelegt (25). Bei den RECIST v1.1 Kriterien handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von viszeralen und Lymphknotenmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen:

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

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

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

Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate): Definiert als der Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen, ein partielles Ansprechen oder einen dauerhaften stabilen Erkrankungszustand erreichen (Dauer von mindestens 11 Wochen).

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

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen *Tumoransprechens* ist eines der vorrangigen Ziele der Behandlung von Patienten mit NSCLC, da es den Effekt der Behandlung auf den Tumor sowohl im Ausmaß als auch in der Dauer des Ansprechens widerspiegelt. Das *Tumoransprechen* ist mit einer Senkung der Tumorlast in Form einer Reduktion der Tumormasse verbunden (25). Es stellt den frühestmöglichen messbaren Erfolg einer Behandlung dar. Die *Allgemeine Ansprechrate* ist ein von der EMA akzeptierter Endpunkt für klinische Studien in der Indikation NSCLC (26). Wenn der Tumor auf die Behandlung mit einer Therapie anspricht, hat dies Auswirkungen auf die Symptomkontrolle, indem sich sowohl die unmittelbaren Symptome der Patienten verbessern können als auch die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bis hin zum Tod verlängert werden kann (20, 27, 28). Im NSCLC konnte gezeigt werden, dass ein komplettes Ansprechen mit einer höheren Überlebensrate und weniger Rezidiven einhergeht (29).

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

Validität

Es handelt sich bei den vorliegenden Endpunkten um international anerkannte standardisierte Bewertungsmethoden zur Einschätzung des Tumorwachstums. Mithilfe RECIST v1.1 Kriterien kann eine standardisierte und vergleichbare Auswertung gewährleistet werden (25). Die Validität der das *Tumoransprechen* betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das *Progressionsfreie Überleben* wurde in der Studie CHRYSALIS als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation und dem Datum der Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht progredient geworden sind, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung zensiert.

Patientenrelevanz

Das *Progressionsfreie Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität und Ansprechen. Neben der klar definierten Patientenrelevanz des Ereignisses Tod (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA) ist eine Krankheitsprogression ebenfalls von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. Im fortgeschrittenen NSCLC befindet sich der Patient in einem ohnehin palliativen Erkrankungsstadium, nachdem er bereits eine platinbasierte Therapie erhalten hat. In dieser Phase der Erkrankung besteht das vorwiegende

Therapieziel in der Erhaltung einer durch die Erkrankung weitestgehend unbeeinträchtigten Lebensweise. Die Progression der Erkrankung dient hierbei als Indikator für den weiteren Erfolg bzw. Misserfolg der palliativ intendierten Behandlung und stellt nunmehr eine weitere, einschlägige Zäsur für den Patienten in seinem ohnehin schon schweren, von Misserfolg geprägten Krankheitsverlauf dar. Eine Krankheitsprogression kann unter anderem durch das mögliche Auftreten von Metastasen oder dem Wachstum von Tumoren, zu Schmerzen oder notwendigen schmerzhaften Behandlungen und einer schlechteren Lebensqualität für den Patienten führen (30-32). Ein verlängertes *Progressionsfreies Überleben* bedeutet die Verhinderung des weiteren Fortschreitens der Erkrankung und damit auch eine Verzögerung des Einsatzes von etwaigen Folgetherapien unter schlechten körperlichen Bedingungen mit möglichen starken Nebenwirkungen.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (26, 33-35). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunkts (35). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. Die EMA empfiehlt den Einsatz des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in klinischen Studien, insbesondere bei Therapien, die als gut verträglich eingestuft werden und betont den Einsatz dieses Endpunkts für die Bewertung der Nutzen-Risiko Abwägung einer Therapie im NSCLC (26, 33). Auch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) bezeichnet das *Progressionsfreie Überleben* als sinnvollen Endpunkt bei Studien zur Wirksamkeit von palliativen Therapien (36).

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird aus diesem Grund als unterstützende Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

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

EQ-5D VAS

Operationalisierung

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

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

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

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung und Verbesserung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. Als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung oder Verschlechterung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wurde in der Vergangenheit ein Unterschied um ≥ 7 und um ≥ 10 Punkte durch den G-BA akzeptiert (37-40). Ergebnisse von Analysen, die einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite verwenden, werden ebenfalls in diesem Nutzendossier dargestellt (41).

Patientenrelevanz

Die *EQ-5D VAS* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Sie spiegelt die Auswirkungen des Gesundheitszustandes des Patienten direkt wider und ist somit in der Domäne Morbidität als patientenrelevant einzustufen. Die *EQ-5D VAS* wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (37-39).

Validität

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes weit verbreitet. Es liegen für zahlreiche Indikationen und Bevölkerungsgruppen Normwerte vor, die eine objektive Interpretation gewährleisten, unter anderem für Deutschland (42). Der *EQ-5D VAS* wurde bereits in zahlreichen Verfahren durch den G-BA anerkannt (37-39).

PGIC

Operationalisierung

Das *Patient Global Impression of Change (PGIC)* ist ein patientenberichtetes generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes des Patienten. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („sehr viel besser“, „viel besser“, „wenig besser“, „keine Veränderung“, „wenig schlechter“, „viel schlechter“, „sehr viel schlechter“).

Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird ein Schwellenwert von 1 (ca. 15% der Skalenspannbreite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eingesetzt (43, 44).

Patientenrelevanz

Das patientenberichtete *PGIC* ist in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen, da eine für den Patienten relevante Änderung abgefragt wird. Insbesondere in der palliativen Erkrankungssituation im fortgeschrittenen NSCLC ist das Befinden und die Lebensqualität der Patienten sowie die selbstberichtete Verbesserung oder Verschlechterung dieser im Zusammenhang mit einer Therapie von hoher unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. In der Vergangenheit hat der G-BA den *PGIC* grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft (45).

Validität

Die EMA empfiehlt den Einsatz von Bewertungsinstrumenten zur Messung von Änderungen im Erkrankungszustand von Patienten als sekundäre Endpunkte (46). Der *PGIC* wurde bereits in verschiedenen Zulassungsstudien eingesetzt (47).

PGIS

Operationalisierung

Der *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten. Eine Bewertung von 1 entspricht „normal, überhaupt nicht krank“ und eine Einschätzung von „5“ entspricht „schwer krank“ (4).

Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von 1 (ca. 15% der Skalenspannbreite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eingesetzt (41).

Patientenrelevanz

Das patientenberichtete *PGIS* ist in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen, da der Patient den Schweregrad seiner Symptome bewertet. Eine Verbesserung dieses Schweregrades als Einfluss auf die Krankheitssymptome ist gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen. In der Vergangenheit hat der G-BA den *PGIS* grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft (48).

Validität

Der *PGIS* wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (49-52).

NSCLC-SAQ

Operationalisierung

Das *NSCLC-SAQ* ist ein indikationsspezifisches patientenberichtetes Messinstrument zur Erhebung der NSCLC-bezogenen Symptome. Es besteht aus 5 Dimensionen mit 7 Fragen, die sich auf Symptome des NSCLC beziehen, welche von und für Patienten als maßgeblich identifiziert wurden: Husten (1 Frage), Schmerzen (2 Fragen), Atemnot (1 Frage), Fatigue (2 Fragen) und Appetit (1 Frage). Es wird jeweils eine 5-Punkte Likert Skala verwendet (Ausprägungen 0 – 4). Die resultierende Gesamtskala hat einen Wertebereich von 0 bis 20 Punkten (53).

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

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung und Verbesserung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. Als klinische Relevanzschwelle werden 15% (=3 Punkte) der Skalenbreite gemäß den Vorgaben des G-BA eingesetzt (41).

Patientenrelevanz

Im Rahmen der „Critical Path Initiative (CPI)“ der Food an Drug Administration (FDA) haben die Arbeitsgruppe des PRO-Konsortiums und die FDA im Jahr 2013 die Indikation NSCLC als einen Schwerpunktbereich für weitere Arbeiten identifiziert. Vorhandene PRO-Instrumente sind zumeist älter als 20 Jahre und entsprechen in Hinblick auf die Dokumentation von Symptomkonzepten nicht den aktuellen Standards der FDA für PRO-Instrumente. Für die Indikation des fortgeschrittenen NSCLC sollten sich PRO-Instrumente in Ermangelung von kurativen Therapien auf die Erfassung der Kontrolle der Krankheitssymptome fokussieren und wie auf diese eine positive Wirkung erzielt werden kann (54, 55).

Die FDA und die Arbeitsgruppe des PRO-Konsortiums haben das *NSCLC-SAQ* kollaborativ entwickelt. Das *NSCLC-SAQ* ist als Endpunkt in klinischen Studien zum fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV) vorgesehen, um die Schwere der selbstberichteten Symptome im palliativen Setting zu beurteilen (56).

Das patientenberichtete *NSCLC-SAQ* ist in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen, da die betrachteten Dimensionen im palliativen Erkrankungszustand in der Kategorie Morbidität von hoher Bedeutung für den Patienten sind. Von Patienten selbst werden Husten, Atemnot, Brustschmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit als die maßgeblich belastendsten Symptome ihrer Erkrankung beschrieben (56-58).

Validität

Das *NSCLC-SAQ* wurde in einer Pilotstudie evaluiert und durch das FDA Center for Drug Evaluation and Research im April 2018 als Clinical Outcome Assessment qualifiziert (59, 60).

Die Konstruktvalidität des *NSCLC-SAQ* wurde in einem mehrstufigen Prozess evaluiert. Es flossen Informationen aus Literaturrecherchen, von qualitativen Interviews und von klinischen Experten ein (56). Die Konstruktvalidität wurde durch Evidenz aus bekannten Gruppenvergleichen mit dem *Patient Global Impression of Severity (PGIS)*, selbstberichteten Gesundheitsstatus und dem ECOG Performance Status bestätigt. Der *NSCLC-SAQ* Gesamtscore war in der Lage, zwischen Schweregraden (nicht Schwerwiegend, leicht Schwerwiegend, moderat Schwerwiegend, sehr/extrem Schwerwiegend [$p < 0,001$]), Gesundheitsstatus (exzellent, sehr gut, gut, moderat, schlecht [$p < 0,001$]) und Performance Status (ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2 [$p < 0,001$]) zu unterscheiden (61).

Außerdem konnte in einer Studie mit Patienten mit NSCLC eine hohe Konstruktvalidität gezeigt werden. Die meisten der befragten Patienten hatten eine Exon-20-ins. Patienten konnten die Fragen akkurat paraphrasieren und empfanden sie als verständlich gestellt. Insgesamt 96% der Patienten beurteilten die Fragen als relevant (62).

Die interne Reliabilität ergab einen Cronbach's Alpha Schätzwert von 0,78. Dieser Wert zeigt eine adäquate Reliabilität an. Die Test-Retest-Reliabilität wurde mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und der Pearson Produkt-Moment-Korrelation untersucht. Dabei flossen Daten von stabilen Probanden (mit gleicher Antwort auf *PGIS* an Tag 1 und 8) in die Untersuchung ein. Der ICC betrug 0,87 (95%-KI 0,8 - 0,91) und das Pearson's r ebenfalls 0,87 ($p < 0,001$) (61).

Verträglichkeit

Operationalisierung

Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Kodierung der UE wird gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen (6). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt:

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

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

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

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Ausschlag
- Periphere Ödeme
- Interstitielle Lungenerkrankung

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

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

Patientenrelevanz

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

Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann. Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechen § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (23).

Validität

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

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte und der durchgeführten Analysen finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.5 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Methodik für die dargestellten Vergleiche der Studie CHRYSALIS mit Daten aus CRISP und NGM findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

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.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für Amivantamab nur eine Studie zur Ableitung des Zusatznutzens identifiziert wurde. Eine Beschreibung zum Poolen der Daten von CRISP und NGM für die vergleichenden Analysen mit der Studie CHRYSALIS findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.2.

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.

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.

Für die Einzelauswertung der Studie CHRYSALIS werden als Sensitivitätsanalysen neben den als präspezifizierte Hauptanalyse durch das Independent Committee berichteten außerdem die durch die Prüfarzte berichteten Ergebnisse zu den Endpunkten des *Tumoransprechens* präsentiert. Nutzenrelevante Analysezeitpunkte der Studie CHRYSALIS und resultierende Haupt- und Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 erläutert.

Informationen zu Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Vergleiche mit Individualdaten finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.3.

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.

Da es sich bei der Studie CHRYSALIS um eine nicht-vergleichende Studie handelt, können keine p-Interaktionswerte berechnet werden. Im Zuge des Vergleiches der Studie CHRYSALIS mit CRISP und NGM werden entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.4 beschrieben.

Die folgenden Subgruppen wurden im Studienprotokoll der Studie CHRYSALIS für die Effektivitätseindpunkte oder Sicherheitseindpunkte präspezifiziert und werden in diesem Nutzendossier in den Abschnitten zur Einzeldarstellung der Studie CHRYSALIS dargestellt:

- Alter (Abgrenzung 65 und 75 Jahre) [Effektivität, Verträglichkeit]
- Geschlecht (männlich, weiblich) [Effektivität, Verträglichkeit]
- Abstammung (Asiatisch, nicht-asiatisch) [Effektivität, Verträglichkeit]
- ECOG-Status zur Baseline (0, 1-2) [Effektivität]
- Raucherstatus (aktuell/in Vergangenheit Raucher, kein Raucher) [Effektivität]
- Vorherige Immuntherapie (vorherige Immuntherapie erhalten, keine vorherige Immuntherapie erhalten) [Effektivität]
- Hauptsächliche Exon-20-Insertionsmutationsvariante (A767 vs. S768 vs. andere vs. unbekannt sowie alle Mutationen individuell)⁸ [Effektivität]

Entsprechend der Anforderungen für die vorliegende Nutzenbewertung wird in der Studie CHRYSALIS außerdem folgende *post hoc* definierte Subgruppe analysiert:

- Region (Europa, Nordamerika, Asien, andere)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

⁸ Die Kategorien der hauptsächlichlichen Exon-20-Insertionsmutationsvariante waren im SAP anders präspezifiziert, als sie im CSR und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt werden (769_ASV, 773_NPH vs. A767, S768). Dies hat den Grund, dass die tatsächliche Verteilung der Mutationen in der Studie CHRYSALIS nicht den präspezifizierten Kategorien entspricht. Um die transparente Darstellung zu ermöglichen, werden außerdem alle Mutationen und ihre auftretende Häufigkeit individuell aufgeführt.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

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^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

- *Genauere 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.*

In diesem Nutzendossier werden Vergleiche unter Verwendung von patientenindividuellen Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM präsentiert. Diese Vergleiche erlauben eine Einschätzung der Effektivität von Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Methodik ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.3 detailliert dargestellt.

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 4-9: 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
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-9 entsprechen dem Stand vom 16.11.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

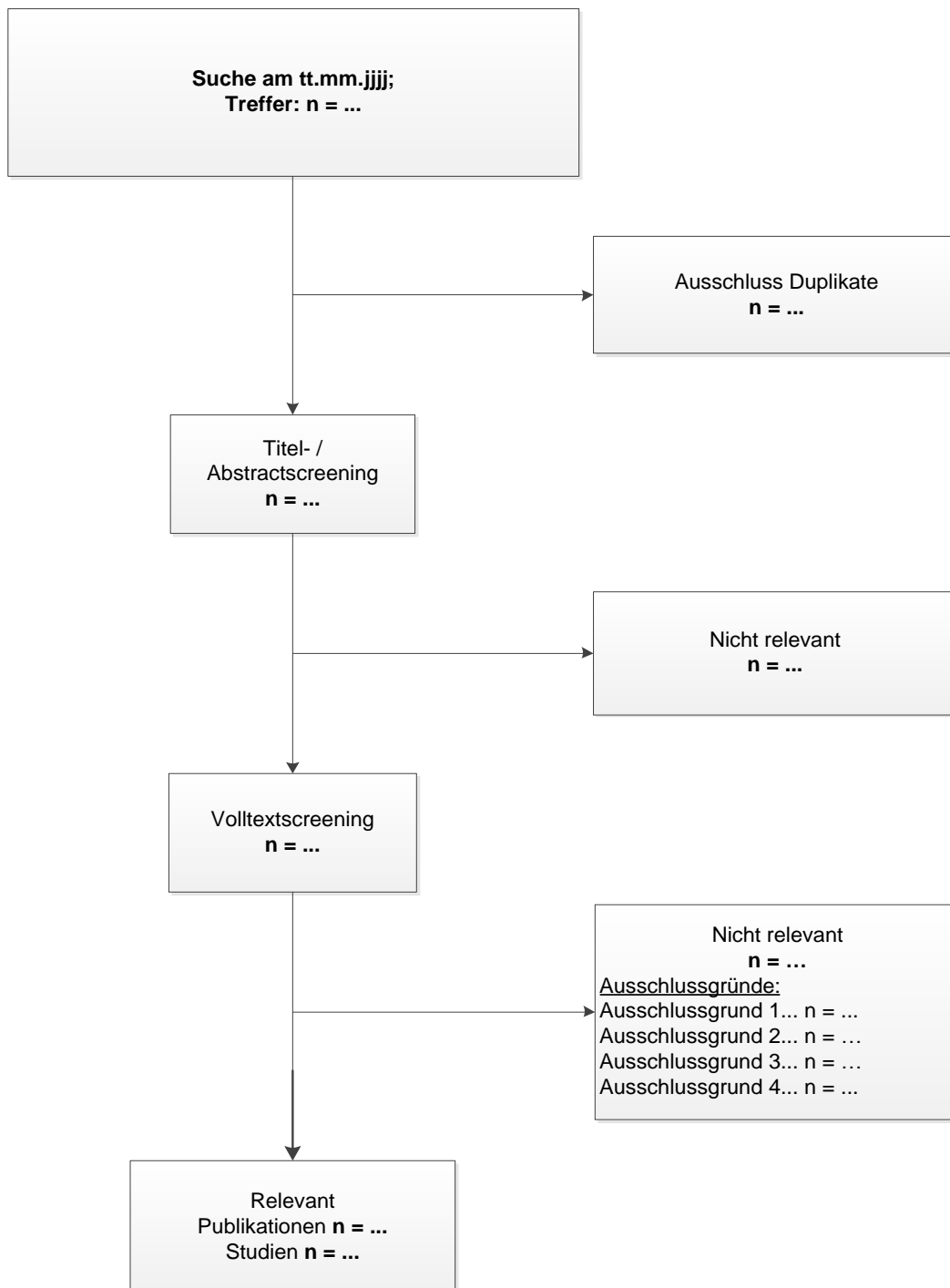


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

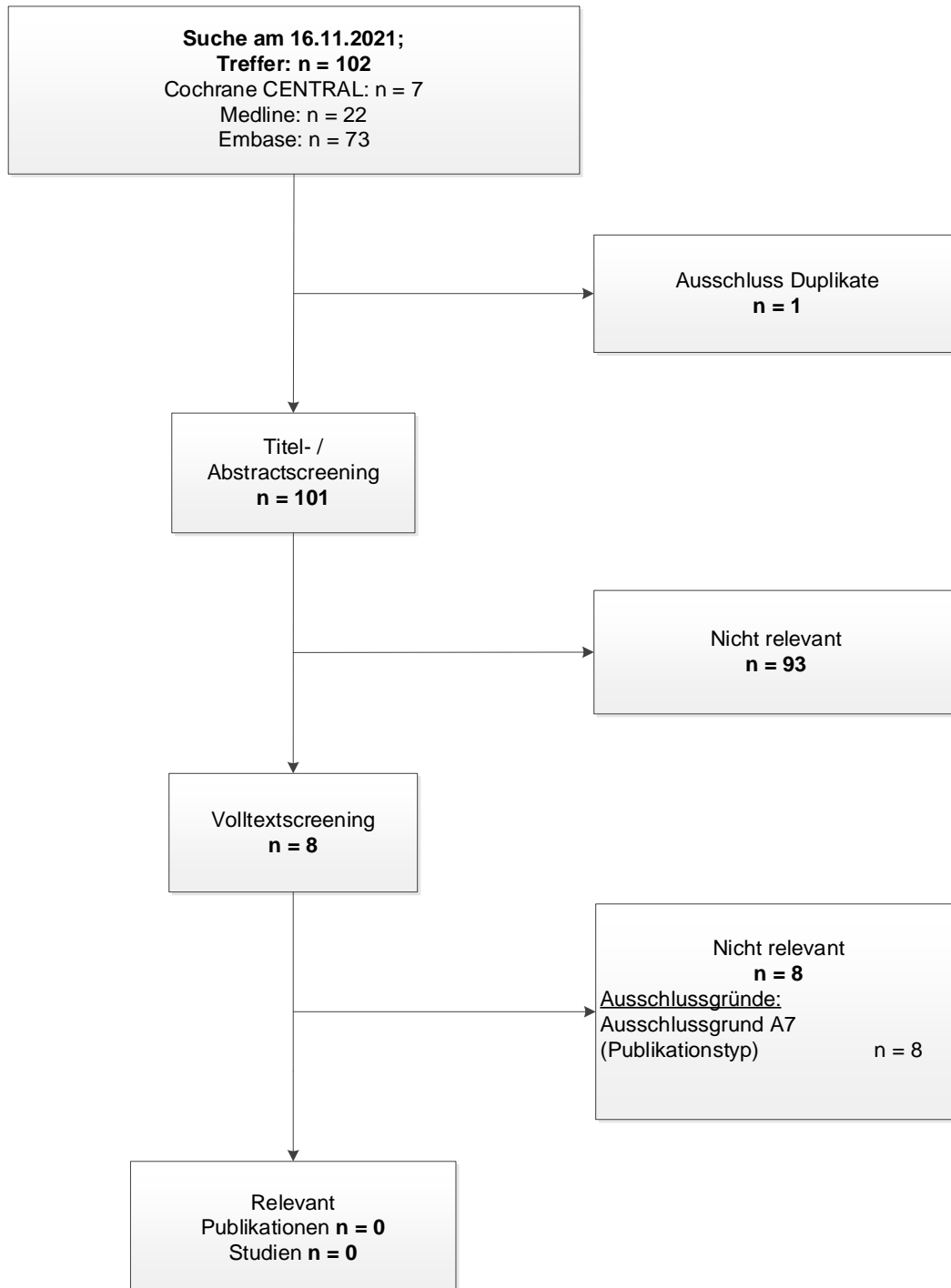


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 16.11.2021 erzielt insgesamt 102 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=1) werden Titel und Abstract der verbleibenden 101 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es werden keine Publikationen als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

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 4-9) 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 4-11: 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)
Es wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
<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 4-11 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 4-11 entsprechen dem Stand vom 16.11.2021.

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 4-9) 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 4-12: 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)
Es wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
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 4-12 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 4-12 entsprechen dem Stand vom 16.11.2021.

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 4-13: 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						
Es wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quellen (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> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials)</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-D zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-14: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n=354) <Gruppe 2> (n=347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-15: 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>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-16: 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>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

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 4-17: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate Schwerwiegende 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 unerwünschte 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 4-19: 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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 4.3.1.3.1.¹⁷

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.

¹⁶ unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 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 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
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).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die Gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-29: 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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Vorgehen zur Identifikation relevanter Evidenz

Im Folgenden wird beschrieben, nach welcher Methodik Studien identifiziert werden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im zu bewertenden Anwendungsgebiet in Frage kommen. Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie, welche für eine weitere Chemotherapie geeignet sind (A.1). Zur Identifizierung von relevanten Publikationen erfolgt ein mehrstufiger Recherche- und Selektionsprozess basierend auf einer SLR, wie in Abschnitt 4.2.3 zur Informationsbeschaffung beschrieben.

- (1) Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der zuerst erfolgten Suche (1) wurde keine Evidenz identifiziert.

- (2) Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche (2) wurde die dieser Nutzenbewertung zu Grunde liegende, nicht-vergleichende Phase-1-Studie CHRYSALIS identifiziert, bei welcher es sich um die Zulassungsstudie von Amivantamab Monotherapie in dem beschriebenen Anwendungsgebiet A.1 handelt.

- (3) Suche nach RCT im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

Mit der Suche (3) wurde keine Evidenz identifiziert, die einen Vergleich von Amivantamab mit der durch den G-BA definierten zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im Anwendungsgebiet A.1 zulässt.

- (4) Suche nach nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, klinischen Studien und nicht-interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien im relevanten Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

Mit der Suche (4) wurde ebenfalls keine Evidenz identifiziert, die für einen Vergleich herangezogen werden kann. Aus diesem Grund ist die Janssen-Cilag GmbH eine Kooperation mit dem CRISP-Register als auch mit der Forschungsplattform NGM eingegangen, um vergleichende Analysen mit Daten aus der deutschen Versorgungsrealität zu ermöglichen. Die dafür durchgeführten Registerstudien beinhalten den Vergleich zwischen Amivantamab basierend auf den Studiendaten der Studie CHRYSALIS (Amivantamab) und der zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) basierend auf den Daten von CRISP und NGM als Multikomparatorvergleich. Nähere Informationen hierzu können der Tabelle 4-33 sowie der Tabelle 4-34 entnommen werden. Es wurden sowohl vergleichende Analysen jeweils mit CRISP und NGM durchgeführt als auch eine Analyse, in der die Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM gepoolt mit den Daten der Studie CHRYSALIS verglichen werden.

- (5) Ergänzende Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Da im Rahmen der herangezogenen Registerstudien mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit der zVT im geplanten Anwendungsgebiet A.1 zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10), erfolgt die ergänzende Suche (5). Hierfür wird explizit eine breitere Population an Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation sowie unklarem EGFR-Status eingeschlossen. Hierfür wird davon ausgegangen, dass unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Mutationsstatus bei der Behandlung mit einer spezifischen Medikation auftreten und bei fehlenden Daten zur spezifischen Mutation deshalb die Nebenwirkungen bei ähnlichen Anwendungsgebieten herangezogen werden können (13, 14). Der identifizierte Studienpool mit Vergleichsdaten zur zVT wird in Tabelle 4-43 angegeben.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CHRYSALIS	ja	ja	laufend	Erster Einschluss: 27. Mai 2016 1. Datenschnitt: 08. Juni 2020 2. Datenschnitt: 08. Oktober 2020 3. Datenschnitt: 30. März 2021	Nicht-vergleichend; Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins und der empfohlenen Phase 2-Dosis (n=129)

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Registerstudie CRISP	nein	ja	abgeschlossen	Einschluss des ersten Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20- ins: Ab dem 17. April 2017 Jährliche Datenschnitte: 30. Juni Aktuellster Datenschnitt zur Verwendung für die vorliegende Nutzenbewertung: 30. Juni 2021	Behandlung entsprechend deutscher Versorgungsrealität
Registerstudie NGM	nein	nein	abgeschlossen	Einschluss des ersten Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20- ins: 20. September 2013 Aktuellster Datenschnitt zur Verwendung für die vorliegende	Behandlung entsprechend deutscher Versorgungsrealität

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Nutzenbewertung: 08. Juli 2021	
<p>a: Zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der AIO-Studien-gGmbH wurde eine Kooperation eingegangen, in deren Rahmen die Registerstudie mit der Forschungsfrage nach Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie durchgeführt worden ist. Im Zuge dieser Kooperation hat die Janssen-Cilag GmbH auch ein offizielles Sponsorship für das CRISP-Register übernommen.</p> <p>b: Zwischen der Janssen-Cilag GmbH und des Universitätsklinikums Köln wurde eine Kooperation eingegangen, in deren Rahmen die Registerstudie mit der Forschungsfrage nach Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie durchgeführt worden ist.</p> <p>Abkürzungen: AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben aus Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 entsprechen dem Stand vom 16.12.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 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.

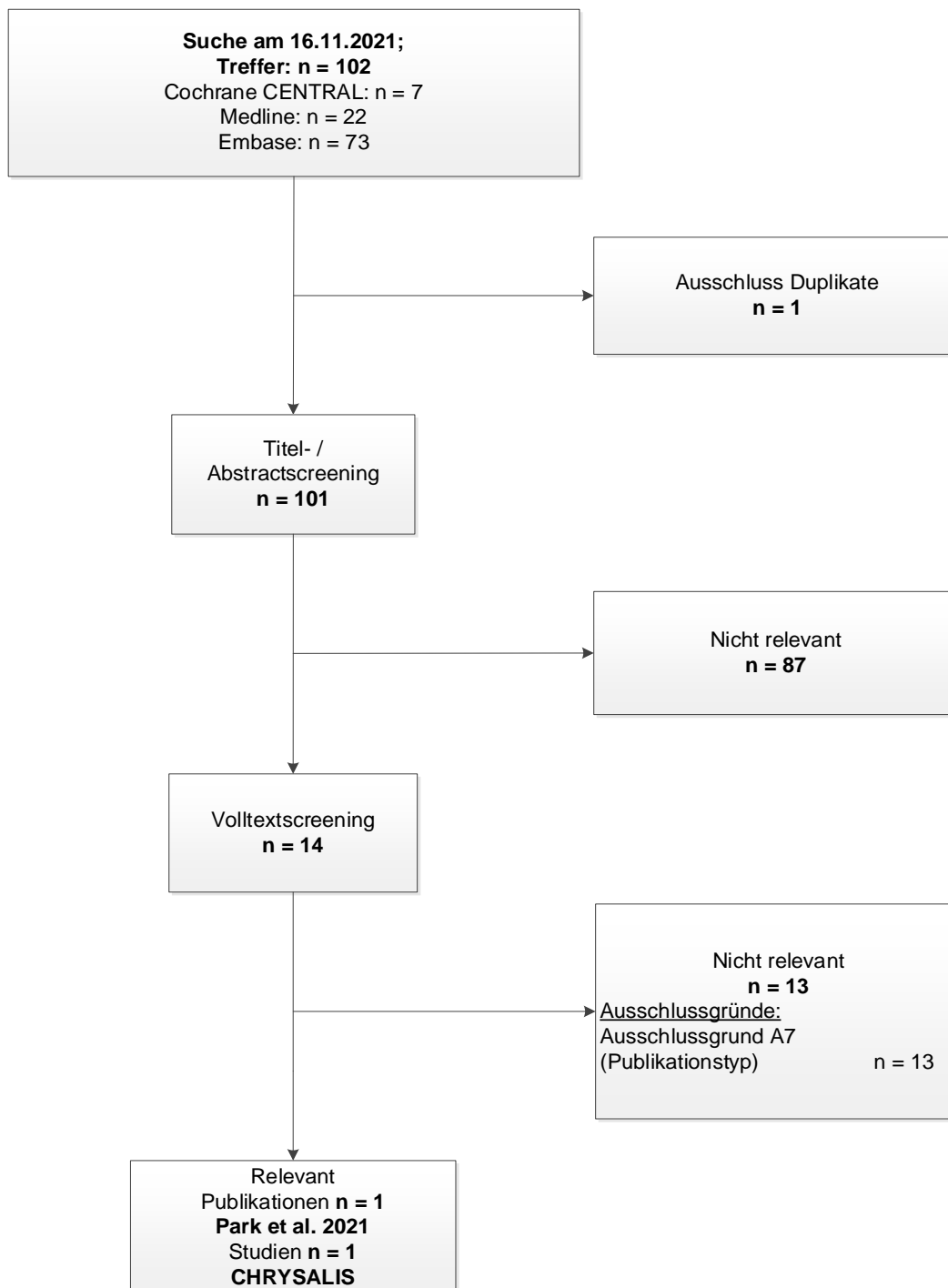
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab

n bzw. N: Anzahl

Die bibliografische Literaturrecherche findet am 16.11.2021 statt und erzielt insgesamt 102 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=1) werden Titel und Abstract der verbleibenden 101 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Die Publikation von Park et al. (3) zur Studie CHRYSALIS wird als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

Suche nach Evidenz im Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

Da keine direkt vergleichende Evidenz von Amivantamab mit der zVT herangezogen werden kann, wird zur Identifizierung von geeigneten Untersuchungen ein mehrstufiger Selektionsprozess, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt.

Suche nach RCT im Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

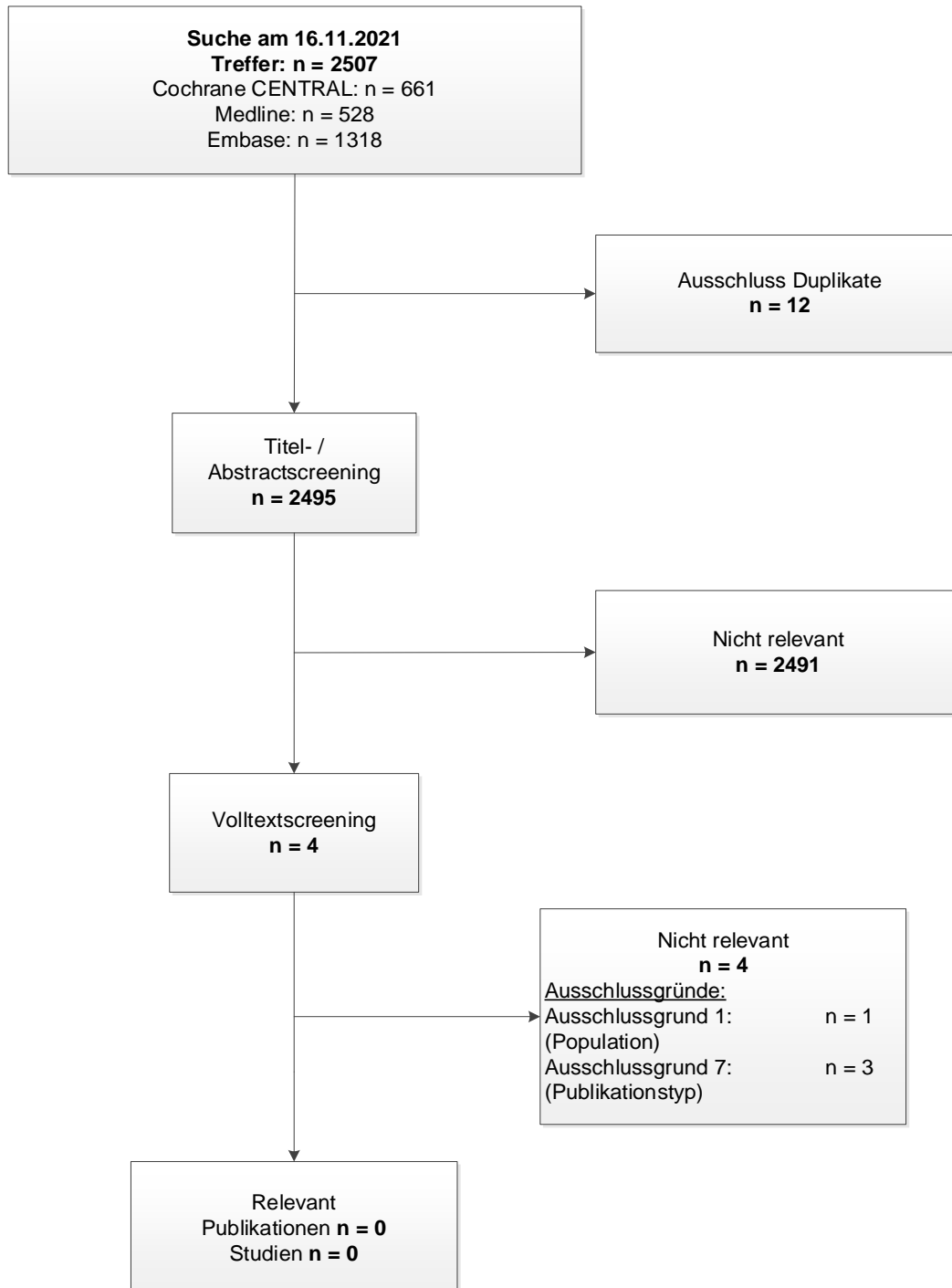


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT

n bzw. N: Anzahl

Die bibliografische Literaturrecherche findet am 16.11.2021 statt und erzielt insgesamt 2507 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=12) werden Titel und Abstract der verbleibenden 2495 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. 4 Publikationen werden im Volltext geprüft.

Es wird keine Publikation als relevant für das Anwendungsgebiet A.1 eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

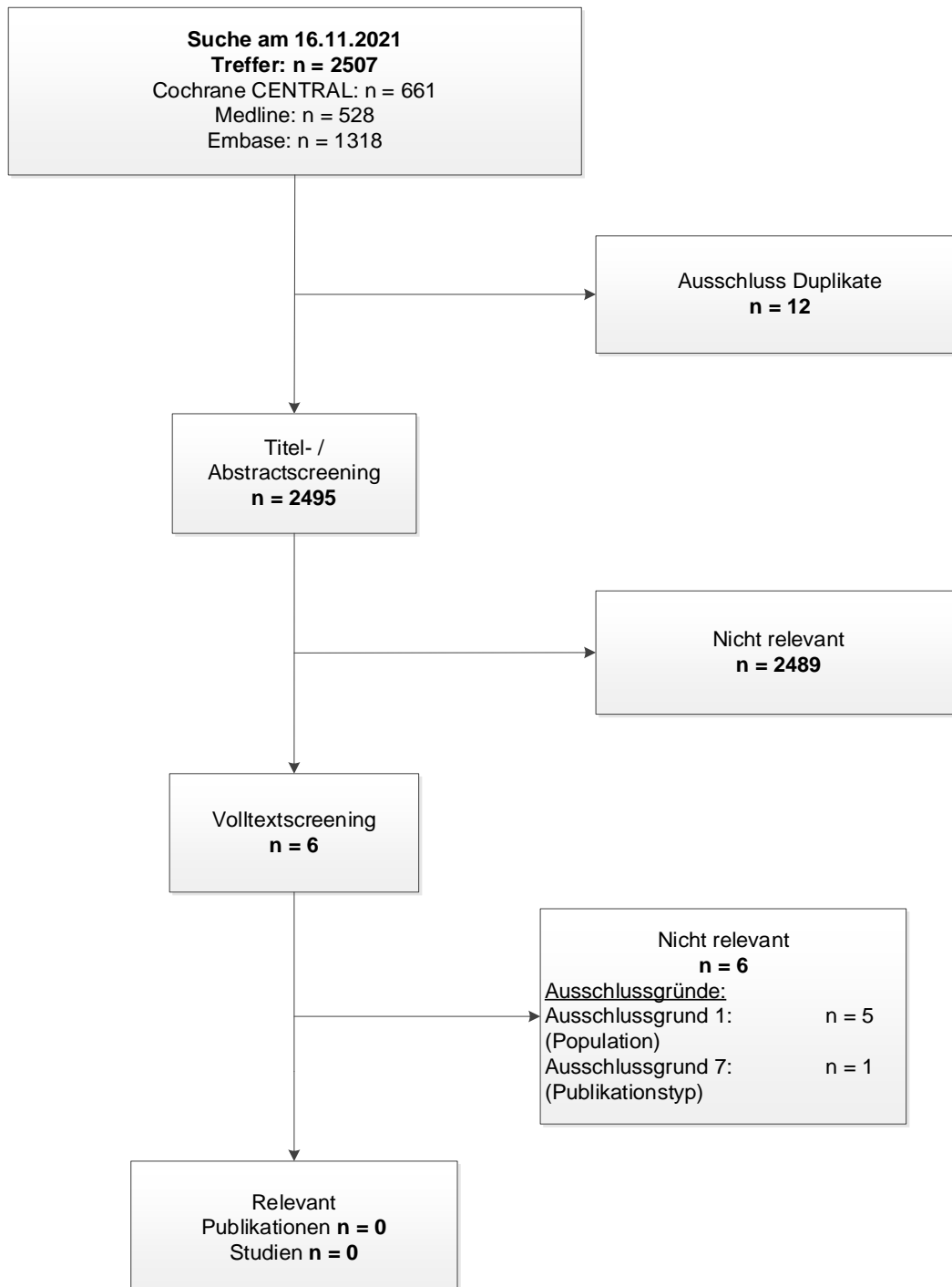
Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet A.1 mit der zVT

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

n bzw. N: Anzahl

Die bibliografische Literaturrecherche findet am 16.11.2021 statt und erzielt insgesamt 2507 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=12) werden Titel und Abstract der verbleibenden 2495 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2).

Es wird keine Publikation als relevant für das Anwendungsgebiet A.1 eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

Da für die im Anwendungsgebiet A.1 festgelegte Patientenpopulation keine relevante Publikation identifiziert werden kann, wird die Patientenpopulation bezüglich des EGFR-Status erweitert. Wie in den Einschlusskriterien in Tabelle 4-7 beschrieben, werden zusätzlich Publikationen berücksichtigt, in denen die untersuchte Patientenpopulation einen EGFR-Wildtyp, jeglichen positiven oder einen unklaren EGFR-Mutationsstatus aufweisen.

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

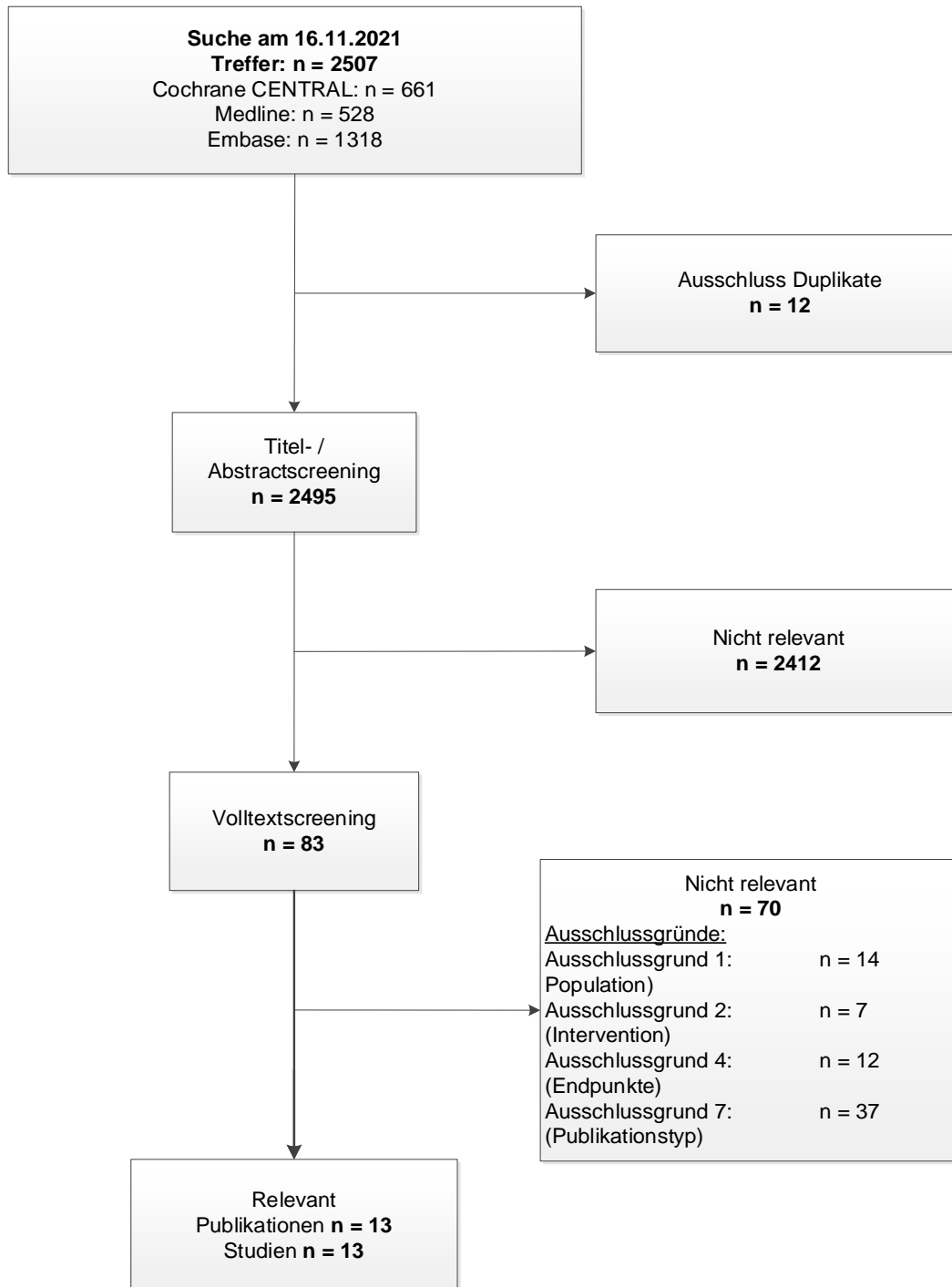


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

n bzw. N: Anzahl

Die bibliografische Literaturrecherche findet am 16.11.2021 statt und erzielt insgesamt 2507 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=12) werden Titel und Abstract der verbleibenden 2495 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 gesichtet.

83 Publikationen werden im Volltext geprüft. Es werden 13 Publikationen für 13 Studien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Die identifizierten Studien sind in Tabelle 4-43 aufgelistet.

Die im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Publikationen befinden sich in Anhang 4-C4.

4.3.2.3.1.3 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 (Tabelle 4-9) 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 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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)
CHRYSA LIS	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT02609776 (63) <u>WHO ICTRP</u> : NCT02609776 (64) JPRN-JapicCTI-184169 (65)	ja	ja (3)	laufend
<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. Abkürzungen: NCT: National Clinical Trial, EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</p>				

Für die Studie CHRYSALIS ist die EudraCT-Nummer 2018-003908-38 vergeben worden, ein Eintrag lässt sich mit dieser Nummer im EU-CTR jedoch nicht finden.

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT im Anwendungsgebiet A.1

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)
Es wurden keine relevanten Studien mit der zVT identifiziert.				
<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. Abkürzungen: NCT: National Clinical Trial, EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</p>				

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

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)
Checkmate 078	clinicaltrials.gov NCT02613507 (66) WHO ICTRP NCT02613507 (67)	nein	ja	laufend
CTONG0806	clinicaltrials.gov NCT00891579 (68) WHO ICTRP NCT00891579 (69)	nein	ja	abgeschlossen
EMD 72000-031	clinicaltrials.gov NCT00111839 (70) EU-CTR EudraCT 2006-000899-32 (71) WHO ICTRP NCT00111839 (72)	nein	ja	abgeschlossen

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)
Galaxy-2	clinicaltrials.gov NCT01798485 (73) EU-CTR EudraCT 2012-004349-34 (74) WHO ICTRP EUCTR2012-004349-34 (75) DRKS00006317 (76)	nein	ja	abgebrochen
H3E-MC-S103	clinicaltrials.gov NCT00550173 (77) EU-CTR EudraCT 2007-003912-72 (78) WHO ICTRP NCT00550173 (79)	nein	nein	abgeschlossen
I4E-MC-JXBC	clinicaltrials.gov NCT00095199 (80) WHO ICTRP NCT00095199 (81)	nein	ja	abgeschlossen
IND211	clinicaltrials.gov NCT01708993 (82) WHO ICTRP NCT01708993 (83)	nein	ja	abgeschlossen
INTEREST	clinicaltrials.gov NCT00076388 (84) WHO ICTRP NCT00076388 (85)	nein	ja	abgeschlossen
NCI-2013-01128	clinicaltrials.gov NCT00950365 (86) WHO ICTRP NCT00950365 (87)	nein	ja	abgeschlossen
PARAMO UNT	clinicaltrials.gov NCT00789373 (88) WHO ICTRP NCT00789373 (89)	nein	ja	abgeschlossen
PROLUNG	clinicaltrials.gov NCT02574598 (90) WHO ICTRP NCT02574598 (91)	nein	ja	abgeschlossen
REVEL	clinicaltrials.gov NCT01168973 (92) EU-CTR	nein	nein ^b	abgeschlossen

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

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)
	EudraCT 2010-021297-11 (93) <u>WHO ICTRP</u> EUCTR2010-021297-11-DE (94) <u>AMIce</u> Clinical Study Report Synopsis I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027) (95)			
TAILOR	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT00637910 (96) <u>EU-CTR</u> EudraCT 2007-004786-17 (97) <u>WHO ICTRP</u> EUCTR2007-004786-17-IT (98)	nein	ja	abgeschlossen
TARGET	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01577654 (99) <u>EU-CTR</u> EudraCT 2012-000966-40 (100) <u>WHO ICTRP</u> NCT01577654 (101)	nein	nein	abgeschlossen
TARSEQ (GFPC 10.02)	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01350817 (102) <u>WHO ICTRP</u> NCT01350817 (103)	nein	ja	abgeschlossen
ZODIAC	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT00312377 (104) <u>EU-CTR</u> EudraCT 2005-004749-32 (105) <u>WHO ICTRP</u> EUCTR2005-004749-32-DE (106)	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>b: durch Auswertung eines formal nicht eingeschlossenen Reviews (107) identifiziert.</p> <p>Abkürzungen: NCT: National Clinical Trial, EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 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 aus Tabelle 4-36, Tabelle 4-37 und Tabelle 4-38 entsprechen dem Stand vom 16.11.2021 für die Studienregisterdatenbanken bzw. 01.12.2021 für AMIce und EMA Clinical Data.

4.3.2.3.1.4 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 4-9) 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 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)
CHRYSLIS	Nein	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Für die Studie CHRYSLIS wurde auf der Internetseite des G-BA am 16.11.2021 kein relevanter Eintrag gefunden.

Da weder RCT noch weitere Untersuchungen für die zVT im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet durch die bibliographischen und Studienregisterrecherchen identifiziert wurden, wurde auf eine entsprechende Suche auf der Internetseite des G-BA verzichtet.

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

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/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
CheckMate 078		nein	ja	nein
CTONG0806		nein	ja	ja
EMD 72000-031		nein	ja	nein
GALAXY-2		nein	ja	ja
H3E-MC-S103		nein	nein	ja
I4E-MC-JXBC		nein	ja	nein
IND211		nein	ja	nein
INTEREST	<p>Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082^b Dossier Modul 4 A (108), Zusammenfassende Dokumentation (109)</p> <p>Vorgangsnummer 2015-05-15-D-163 Dossier, Modul 3 (110) Dossier, Modul 4 (111)</p> <p>Vorgangsnummer 2016-05-01-D-226 Dossier, Modul 3 (112)</p>	nein	ja	nein
NCI-2013-01128		nein	ja	ja
PARAMOUNT	<p>Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082^b Zusammenfassende Dokumentation (109)</p>	nein	ja	nein
PROLUNG		nein	ja	nein
REVEL	<p>Vorgangsnummer 2016-03-01-D-217 Dossier, Modul 4 (113) IQWiG Nutzenbewertung A16-11 (114) Beschluss (115) Tragende Gründe (116) Zusammenfassende Dokumentation (117)</p>	nein	ja ^c	nein

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)
	Wortprotokoll (11. Juli 2016 (118))			
TAILOR	nein	nein	ja	ja
TARGET	nein	nein	nein	ja
TARSEQ (GFPC 10.02)	nein	nein	ja	nein
ZODIAC	nein	nein	ja	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. b: Beschluss aufgehoben. c: durch Auswertung eines formal nicht eingeschlossenen Reviews (107) identifiziert. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 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 aus Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 entsprechen dem Stand vom 06.12.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
nicht-vergleichende Phase-1-Studie						
CHRYSA LIS	ja	ja	nein	ja (6, 7)	ja (63-65)	Ja (3)
<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 4.3.2.3.4 (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> <p>Abkürzungen: EU: Europe, EU-CTR: European Clinical Trial Register, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ggf.: gegebenenfalls, NCT: National Clinical Trial, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z. B.: zum Beispiel</p>						

Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
zweckmäßige Vergleichstherapie						
CRISP	nein	ja	ja	nein	ja (119-121)	ja (122)
NGM	nein	nein	ja	nein	nein	ja (123, 124)
<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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die die Janssen-Cilag GmbH finanzieller Unterstützer ist.</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> <p>Abkürzungen: EU: Europe, EU-CTR: European Clinical Trial Register, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ggf.: gegebenenfalls, NCT: National Clinical Trial, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z. B.: zum Beispiel</p>						

Auf der Internetseite des G-BA finden sowohl das CRISP-Register als auch das NGM in Dokumenten von Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet NSCLC Erwähnung, davon aber in keinem im hier bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet mit EGFR Exon-20-ins.

Tabelle 4-43: Studienpool – Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
CheckMate 078	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT02613507 (66) WHO ICTRP NCT02613507 (67)	Ja (125)
CTONG0806	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00891579 (68) WHO ICTRP NCT00891579 (69)	Ja (126)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
EMD 72000-031	Nein	Nein	Ja	Ja (127)	clinicaltrials.gov NCT00111839 (70) EU-CTR EudraCT 2006-000899-32 (71) WHO ICTRP NCT00111839 (72)	Ja (128)
GALAXY-2	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT01798485 (73) EU-CTR EudraCT 2012-004349-34 (74) WHO ICTRP EUCTR2012- 004349-34 (75) DRKS00006317 (76)	Ja (129)
H3E-MC-S103	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00550173 (77) EU-CTR EudraCT 2007-003912-72 (78) WHO ICTRP NCT00550173 (79)	Ja (130)
I4E-MC-JXBC	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00095199 (80) WHO ICTRP NCT00095199 (81)	Ja (131)
IND211	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT01708993 (82) WHO ICTRP NCT01708993 (83)	Ja (132)
INTEREST	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00076388 (84) WHO ICTRP NCT00076388 (85)	Ja (108-112, 133)
NCI-2013-01128	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00950365 (86) WHO ICTRP NCT00950365 (87)	Ja (134)

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PARAMO UNT	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00789373 (88) WHO ICTRP NCT00789373 (89)	Ja (109, 135)
PROLUN G	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT02574598 (90) WHO ICTRP NCT02574598 (91)	Ja (136)
REVEL	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT01168973 (92) EU-CTR EudraCT 2010-021297-11 (93) WHO ICTRP EUCTR2010- 021297-11-DE (94)	Ja (113-118, 137)
TAILOR	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00637910 (96) EU-CTR EudraCT 2007-004786-17 (97) WHO ICTRP EUCTR2007- 004786-17-IT (98)	Ja (138)
TARGET	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT01577654 (99) EU-CTR EudraCT 2012-000966-40 (100) WHO ICTRP NCT01577654 (101)	Nein
TARSEQ (GFPC 10.02)	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT01350817 (102)) WHO ICTRP NCT01350817 (103)	Ja (139)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ZODIAC	Nein	Nein	Ja	Nein	clinicaltrials.gov NCT00312377 (104) EU-CTR EudraCT 2005-004749-32 (105) WHO ICTRP EUCTR2005- 004749-32-DE (106)	Ja (140)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quellen (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 4.3.2.3.4 (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> <p>Abkürzungen: EU: Europe, EU-CTR: European Clinical Trial Register, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ggf.: gegebenenfalls, NCT: National Clinical Trial, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z. B.: zum Beispiel</p>						

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.

NSCLC EGFR Exon-20-ins ist zum einen durch die Schwere und zum anderen durch die Seltenheit der Erkrankung charakterisiert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegt bisher wenig Evidenz für das relevante Anwendungsgebiet vor. In der SLR wurde daher keine Studien für die zVT identifiziert. Durch die Zusammenarbeit der Janssen-Cilag GmbH mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM können versorgungnahe Daten als bestverfügbare Evidenz für diese Nutzenbewertung herangezogen werden.

Um die Datenqualität der versorgungsnahen Daten sicherzustellen, wurde ein Bewertungsleitfaden anhand relevanter Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG erstellt (9). Dieser wurde in Abgleich mit den zur Verfügung stehenden Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen des CRISP-Registers sowie der Forschungsplattform NGM beantwortet. Die Evaluation zur Datenqualität der Registerstudien des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM können dem Bewertungsleitfaden in Anhang 4-K entnommen werden.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurde außerdem gemäß der Vorgabe des IQWiG Rapid Report zu versorgungsnahen Daten eine Confounderanalyse erstellt. Hierfür wurden durch eine SLR inklusive Expertenvalidierung spezifische, den Behandlungseffekt potenziell verfälschende Störfaktoren bezüglich des Endpunkts *Gesamtüberleben* identifiziert. In einem weiteren Schritt wurden kausale Zusammenhänge der identifizierten Störgrößen mithilfe eines gerichteten, azyklischen Graphen analysiert und durch einen weiteren deutschen medizinischen Experten validiert. Die durch dieses Vorgehen identifizierten Störgrößen wurden zur Adjustierung in den vergleichenden Analysen herangezogen.

In den folgenden Abschnitten wird das Vorgehen im Detail dargestellt und die Charakteristika der bestverfügbaren Evidenz beschrieben. Dazu werden die Patientencharakteristika der verschiedenen Datenquellen gegenübergestellt. Außerdem wird die Methodik des Vergleiches von CHRYSALIS gegenüber der zVT in der CRISP-Kohorte und der NGM-Kohorte und die detaillierte Methodik und die Ergebnisse der Confounderanalyse dargelegt.

4.3.2.3.2.1 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-D zu hinterlegen.

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.

Das Anwendungsgebiet von Amivantamab als Monotherapie umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-ins) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Zur Beantwortung der Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierendem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie werden Ergebnisse der nicht-vergleichenden Phase-1-Studie CHRYSALIS sowie verschiedener Datenquellen der klinischen Routineversorgung herangezogen. Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet leiden unter einem fortgeschrittenen Stadium des Lungenkarzinoms, für das ausschließlich palliativ intendierte Therapien möglich sind. Es gibt derzeit keine verfügbaren zielgerichteten wirksamen und sicheren Therapieoptionen, die den ungedeckten medizinischen Bedarf der betroffenen Patientenpopulation mit der seltenen EGFR Exon-20-ins adressiert.

Amivantamab hat auf Grundlage von positiven Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie CHRYSALIS (ED11001) von der Food and Drug Administration (FDA) im März 2020 eine „Break Through Designation“ auf Grund der positiven Studienergebnisse und dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf für die genannte Indikation erhalten (141). Die Studie wurde von einer Dosisfindungs- und Signalfindungsstudie zu einer Zulassungsstudie. Da es sich bei der Studie CHRYSALIS um eine nicht-vergleichende Studie handelt, liegen keine unmittelbar vergleichenden, randomisierten und kontrollierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab vor. Um den Nutzen und Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse vergleichender Analysen präsentiert, in der Daten der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu versorgungsnahen Daten im deutschen Versorgungskontext ausgewertet werden. Zudem wird eine systematisch Literaturrecherche zur Identifikation von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt, um einen deskriptiven Vergleich des Sicherheitsprofils von Amivantamab zu ermöglichen.

Die EGFR Exon-20-ins Mutationen bei Patienten im NSCLC sind selten. Es liegt bisher wenig Evidenz in Form von klinischen Studien für diese Patienten vor. Durch die Zusammenarbeit der Janssen-Cilag GmbH mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM können jeweils versorgungnahe Daten des deutschen Versorgungskontextes erhoben werden. Aufgrund limitierter Evidenz im zu bewertenden Anwendungsgebiet A.1 und der Seltenheit der EGFR Exon-20-ins handelt es sich beim Vergleich der Studie CHRYSALIS gegenüber den deutschen Versorgungsdaten um die bestverfügbare Evidenz, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Die im deutschen Versorgungskontext vorhandenen versorgungsnahen Daten werden im Folgenden beschrieben.

CRISP

Zu den relevanten Datenquellen des deutschen Versorgungskontextes gehört das Register „Clinical Research Platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)small cell lung carcinoma Patients“ (CRISP). CRISP ist ein von der AIO-Studien-gGmbH gestartetes offenes, nicht interventionelles, prospektives, multizentrisches klinisches Register. Im Rahmen des Registers erfolgt eine aktive, prospektive, standardisierte Dokumentation von Behandlungsdaten zu vorab festgelegten Fragestellungen, welche relevante Daten zur molekularen Testung und Outcome-Parameter von Patienten mit NSCLC erfasst (142). Aus dem CRISP-Register wird eine Kohorte (CRISP-Kohorte) herangezogen, um mithilfe einer Registerstudie die in diesem Nutzendossier betrachtete Fragestellung zu beantworten. Weitere Details zu CRISP können dem Strobe Statement (Anhang 4-E Tabelle 4-155) entnommen werden.

NGM

Das Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Köln wurde 2010 durch eine Kooperation der Uniklinik Köln (UKK) mit über 300 regionalen Partnern aus lokalen Krankenhäusern und niedergelassenen Praxen gegründet. NGM ist eine Forschungsplattform und umfasst prospektiv erhobene Daten aus der Routineversorgung, welche retrospektiv aus Patientenakten extrahiert werden und relevante Daten zur molekularen Testung und Outcome-Parameter von Patienten mit NSCLC beinhalten (123). Aus der Forschungsplattform NGM wird eine Kohorte (NGM-Kohorte) herangezogen, um mithilfe einer Registerstudie die in diesem Nutzendossier betrachtete Fragestellung zu beantworten. Weitere Details zu NGM können dem Strobe Statement (Anhang 4-E Tabelle 4-156) entnommen werden.

Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte für den Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und CRISP und NGM

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden zum einen die Daten der nicht-vergleichenden Phase-1-Studie CHRYSALIS sowie des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM herangezogen. Im Ergebnisteil des Dossiers werden die Ergebnisse jeweils in der Einzeldarstellung und im Rahmen der durchgeführten Registerstudien dargelegt. Für den Vergleich werden die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Allgemeine Ansprechrates* und *Progressionsfreies Überleben* dargestellt.

Tabelle 4-44 gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien, die im Folgenden näher beschrieben werden.

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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien 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
CHRYSLIS	Phase 1, Open-Label, nicht-vergleichend	<p>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC</p> <p>In dieser Nutzenbewertung betrachtet werden Erwachsene mit fortgeschrittenem NSLCL mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie</p>	<p>Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins und der empfohlenen Phase 2-Dosis (Efficacy-Population N=114; Safety-Population N=153, zum dritten Datenschnitt März 2021)</p>	<p>Erster Einschluss: 27. Mai 2016</p> <p>1. Datenschnitt: 08. Juni 2020</p> <p>2. Datenschnitt: 08. Oktober 2020</p> <p>3. Datenschnitt: 30. März 2021</p>	<p>Ort 53 Studienzentren in 10 Ländern: Australien, China, Frankreich, Großbritannien, Japan, Kanada, Korea, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>Zeitraum Start der Studie 27. Mai 2016 (Datum der ersten Unterschrift der Einverständniserklärung durch einen Studienteilnehmer), die Studie ist noch nicht beendet.</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) definiert nach RECIST v.1.1 Kriterien durch Prüfarzt evaluiert <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) • Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate, CBR) • Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment-Fragebogen (NSCLC-SAQ) • Patient Global Impression of Severity (PGIS) • Patient Global Impression of Change (PGIC) • European Quality of Life-5 Dimension Five Level (EQ-5D-5L) • Verträglichkeit

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

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
CRISP-Kohorte	Registerstudie, nicht interventionell, prospektiv, multizentrisch	In dieser Nutzenbewertung betrachtet werden Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins und der Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed (n=5)	Einschluss des ersten Patienten mit EGFR Exon-20-ins: 27. April 2017 Jährliche Datenschnitte: 30. Juni Aktuellster Datenschnitt zur Verwendung für die vorliegende Nutzenbewertung: 30. Juni 2021	Ort Es sind etwa 150 Studienzentren in Deutschland beteiligt Zeitraum Start der Recruitierung des ersten Patienten mit EGFR Exon-20-ins 27. April 2017, es werden weiter Patienten rekrutiert, das Register ist noch nicht beendet. Der Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung fand am 30. Juni 2021 statt	In dieser Nutzenbewertung betrachtet werden folgende Endpunkte (eine vollständige Auflistung findet sich in Anhang 4-E): <ul style="list-style-type: none"> • Demographische und klinische Charakteristika zur Baseline (inkl. Biomarkertestung und Lokalisation von Metastasen) • Outcomes <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben ○ Ansprechen ○ Progression ○ Zeit bis zur nachfolgenden Therapie • Sicherheit und Verträglichkeit (ausschließlich für ausgewählte Substanzen)

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

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
NGM-Kohorte	Registerstudie, prospektive Forschungsplattform mit retrospektiver Datenerfassung	In dieser Nutzenbewertung betrachtet werden Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins und der Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed (n=24)	Einschluss des ersten Patienten mit EGFR Exon-20-ins: 20. September 2013 Aktuellster Datenschnitt zur Verwendung für die vorliegende Nutzenbewertung: 08. Juli 2021.	<p>Ort</p> <p>Das NGM bietet umfassende molekulare Diagnostik für Patienten mit Lungenkarzinom in der Uniklinik Köln an. Die Patienten werden intern oder bei über 300 regionalen Partnern (Krankenhäuser, niedergelassene Praxen) weiterbehandelt.</p> <p>Zeitraum</p> <p>Start der Rekrutierung des ersten Patienten mit EGFR Exon-20-ins 20. September 2013 bis 08. Juli 2021 eingeschlossen. Es werden weitere Patienten rekrutiert, die Forschungsplattform ist noch</p>	<p>In dieser Nutzenbewertung betrachtet werden folgende Endpunkte (eine vollständige Auflistung findet sich in Anhang 4-E):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographische und klinische Charakteristika zur Baseline (inkl. Biomarkertestung und Lokalisation von Metastasen) • Outcomes <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben ○ Ansprechen ○ Progression ○ Zeit bis zur nachfolgenden Therapie • Sicherheit und Verträglichkeit

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

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 beendet. Der Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung fand am 08. Juli 2021 statt.	
Abkürzungen: Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)						

Die für diese Nutzenbewertung herangezogenen Daten des CRISP-Registers sowie der Forschungsplattform NGM sind entsprechend dem Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG als Registerstudie auf Basis einer Datenerhebung in einem Register einzuordnen (9). Die Anforderungen und Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnaher Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung wurden berücksichtigt. Um die Bewertung der Datenqualität anhand des Rapid Reports vorzunehmen (9), hat die Janssen-Cilag GmbH einen Bewertungsleitfaden anhand der zur Bewertung heranzuziehenden relevanten Kriterien des IQWiG erstellt. Dieser wurde in Abgleich mit den Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen des CRISP-Registers sowie der Forschungsplattform NGM beantwortet. Die Evaluation zur Datenqualität der Registerstudien des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM können dem Bewertungsleitfaden in Anhang 4-K entnommen werden. Entscheidend ist dabei, dass die Daten für die konkrete Fragestellung in einer solchen Qualität vorliegen, dass die Auswertungen im Rahmen einer Registerstudie ausreichend sicher interpretierbar sind. Hierfür werden verschiedene Kategorien zur Sicherstellung der Datenqualität unterschieden und deren Umsetzung geprüft (9). Die Europäische Arzneimittelagentur EMA hat zudem eine „Guideline on registry-based studies“ veröffentlicht, um Empfehlungen zu wichtigen methodischen Aspekten zu geben, die spezifisch für die Verwendung von Patientenregistern relevant sind. Es werden verschiedene Anforderungen an die Methode der Planung und Umsetzung einer Registerstudie gestellt. Dazu gehören das Studienprotokoll, die Patientenpopulation sowie weitere Anforderungen zur Datengenerierung, -analyse und zum Qualitätsmanagement. Gemäß dieser Definition einer Registerstudie werden die Anforderungen an den Zeitrahmen, der Patientenrekrutierung sowie der Datenqualität (Datenerhebung, Analyseplan und Qualitätskontrollen) der CRISP-Kohorte und der NGM-Kohorte erfüllt (143). Weitere Details zur Konzeption sowie zur Datenqualität können dem Anhang 4-K, Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1 sowie dem Anhang 4-E entnommen werden.

4.3.2.3.2.1.1 Studiendesign

CHRYSLIS

Bei der Phase-1-Studie CHRYSLIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, „first in human“, Open-Label, Dosisescalations- sowie Signalfindungsstudie zu Amivantamab Monotherapie in Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Die Studie ist in zwei Teile geteilt. Im ersten Teil (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Dosierungseskalation) ist das primäre Ziel, eine empfohlene Phase-II-Dosis für Amivantamab allein oder in Kombination mit Lazertinib festzusetzen. Im zweiten Teil der Studie (Expansion) ist das Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Amivantamab oder Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zu bewerten. Dabei werden selektierte Populationen mit EGFR- oder MET-Mutationen betrachtet.

In der Studie CHRYSLIS werden Patienten abhängig von ihrer Erkrankung und Vorbehandlung in verschiedene Kohorten eingeordnet, in denen sie als Intervention entweder Amivantamab als Monotherapie oder Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhalten. Das Design der Studie ist nicht-vergleichend und es liegt demnach keine Randomisierung vor. Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte sind gegenüber der Behandlung verblindet.

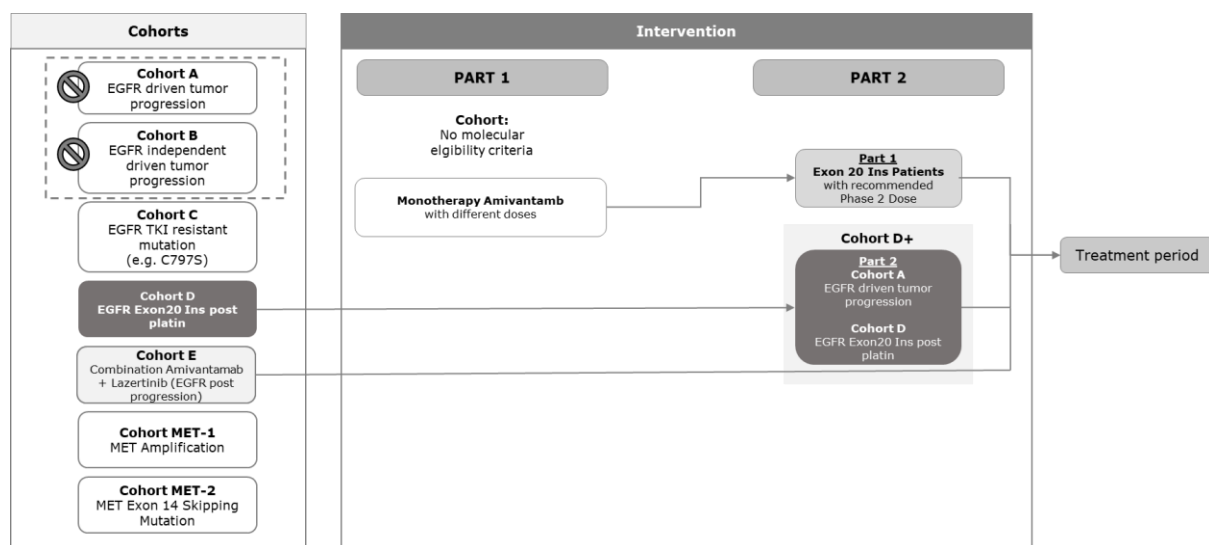


Abbildung 4-8: Kohorten der Studie CHRYSLIS

EGFR: Eastern Cooperative Oncology Group Status, Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, MET: Mesenchymal Epithelial Transition, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die für diese Nutzenbewertung relevante Population umfasst Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die innerhalb der Studie CHRYSLIS mit Amivantamab (Patienten der Kohorte D, sowie Patienten mit EGFR Exon-20-ins aus dem ersten Teil der Studie und dem Anwendungsgebiet entsprechende Patienten anderer Kohorten, zusammen genannt „Kohorte D+“) behandelt werden.

Der primäre Endpunkt ist die *Allgemeine Ansprechrate* (Overall Response Rate, ORR), definiert nach RECIST v.1.1 Kriterien (Evaluierung durch den Prüfarzt). Eine Übersicht über die in der Studie CHRYSALIS erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Amivantamab herangezogenen, patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-66. Datenschnitte fanden zum 08. Juni 2020, zum 08. Oktober 2020 und zum 30. März 2021 statt. Der Datenschnitt zum 30. März 2021 wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angefordert. Dieser aktuelle Datenschnitt enthält die reifsten Daten und dient als Bewertungsgrundlage für das vorliegende Nutzendossier.

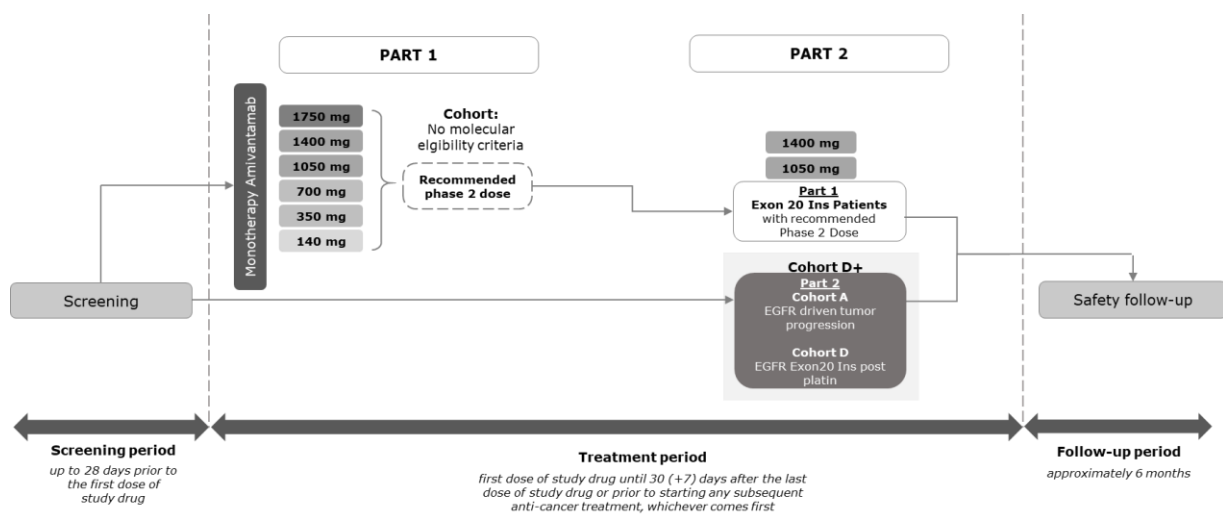


Abbildung 4-9: Graphische Darstellung zur Studie CHRYSALIS und der Studienkohorte D+ EGFR: Eastern Cooperative Oncology Group Status, Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen

CRISP

Das CRISP-Register ist ein von der AIO-Studien-gGmbH initiiertes offenes, nicht interventionelles, prospektives, multizentrisches klinisches Register. Es handelt sich um ein Register, welches Daten zur molekularen Testung und Outcomes von Patienten mit NSCLC (Stadium II-IV) erfasst. Das Ziel des CRISP-Registers ist, eine nationale klinisch wissenschaftliche Datenbank aufzusetzen, um eine einheitliche Erfassung von molekularen Testungen sowie den Erkrankungsverlauf von Patienten mit NSCLC zu dokumentieren. Ein besonderer Fokus liegt auf den molekularen Biomarkertestungen vor Beginn der ersten Behandlungslinie.

Im CRISP-Register werden Patienten, die an einem NSCLC erkrankt sind und den Einschlusskriterien des CRISP-Registers entsprechen, für einen Zeitraum von drei Jahren eingeschlossen. Weder die behandelten Ärzte noch die Patienten sind gegenüber ihrer Behandlung verblindet. Es werden Parameter der Routineversorgung prospektiv erfasst.

Im CRISP-Register werden demographische und klinische Charakteristika zur Baseline dokumentiert. Außerdem werden Tumorcharakteristika zur Baseline, Details zur Biomarkertestung, die wichtigsten Daten zur vorherigen Krebsbehandlung, Behandlungsentscheidungen sowie palliative systemische Krebsbehandlungen erfasst. Für ausgewählte Substanzen können Sicherheitsdaten erfasst werden. Es werden patientenberichtete Endpunkte zur generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Angst und Depressionen erhoben.

Der erste Patient mit einer EGFR Exon-20-ins wurde am 27. April 2017 in das CRISP-Register eingeschlossen. Es werden jährliche Datenschnitte zum 30. Juni gemacht. Ab dem 29. April 2021 wurde eine Erhebung zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Kohorte begonnen. Für die Nutzenbewertung werden die Daten des Datenschnitts zum 30. Juni 2021 präsentiert (142).

Die für diese Nutzenbewertung relevante CRISP Kohorte enthält Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS entsprechen, soweit sie in der Versorgungsrealität umsetzbar sind, und mit der für diese Nutzenbewertung relevanten zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) behandelt werden. Die entsprechend anwendbaren Ein- und Ausschlusskriterien sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 dokumentiert. Für das CRISP-Register liegt ein öffentlich einsehbarer Projektplan mit einer detaillierten Registerbeschreibung vor. In einer gemeinsamen Synopse, welche als Studienprotokoll fungiert, wurde die detaillierte Zielsetzung sowie die Methodik zur Datenerhebung für die Registerstudie festgelegt. Zudem wurde ein gemeinsamer Datenerhebungsplan erstellt. Dies entspricht den Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG (9). Um die Bewertung der Datenqualität anhand des Rapid Reports „vorzunehmen, hat die Janssen-Cilag GmbH einen Bewertungsleitfaden anhand der zur Bewertung heranzuziehenden, relevanten Kriterien des IQWiG erstellt. Dieser wurde in Abgleich mit den Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen des CRISP-Registers beantwortet. Die Evaluation zur Datenqualität der Registerstudie des CRISP-Registers können dem Bewertungsleitfaden in Anhang 4-K entnommen werden. Die EMA hat zudem eine „Guideline on registry-based studies“ veröffentlicht, um Empfehlungen zu wichtigen methodischen Aspekten zu geben, die spezifisch für die Verwendung von Patientenregistern relevant sind. Ebenso werden eine Vielzahl an Anforderungen dieser „Guideline on registry-based studies“ zur Planung einer Registerstudie sowie zum Studienprotokoll erfüllt (143).

Die zur Analyse herangezogenen Effektivitätseindpunkte der vorliegenden Registerstudien sind das *Gesamtüberleben*, die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, die *Allgemeine Ansprechrquote* und das *Progressionsfreie Überleben*. Die detaillierte Operationalisierung kann dem Abschnitt 4.3.2.3.3 entnommen werden. Für die patientenberichteten Instrumente liegen in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der für diese Nutzenbewertung herangezogenen CRISP-Kohorte keine Ergebnisse vor. Ergebnisse zur Sicherheit und

Verträglichkeit werden auf Grund der kurzen Erfassungsdauer ausschließlich deskriptiv dargestellt und werden nicht für einen Vergleich mit Amivantamab herangezogen. Eine Übersicht über die im CRISP-Register erhobenen und zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Amivantamab herangezogenen, klinisch relevanten sowie patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-66. Für die Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern wurden die Anforderungen gemäß den Kriterien des Rapid Reports zur Sicherstellung der Datenqualität erfüllt und können dem STROBE-Statement sowie den Kriterien zur Bewertung und Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen (Anhang 4-K) entnommen werden (9).

Insgesamt werden mit dem für CRISP beschriebenen Vorgehen zur Beantwortung der Forschungsfrage für diese Nutzenbewertung benötigten Informationen erfasst und extrahiert (143). Damit steht eine externe Kontrollkohorte aus der deutschen Versorgungsrealität für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung.

NGM

Das Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs wurde 2010 durch eine Kooperation der Uniklinik Köln (UHC) mit über 300 regionalen Partnern aus lokalen Krankenhäusern und niedergelassenen Praxen gegründet. Es handelt sich um eine Forschungsplattform, die Daten inklusive molekularer Testung und Outcomes von Patienten mit NSCLC (Stadium III-IV) erfasst. Die Forschungsplattform NGM ist auf molekulare Diagnostik spezialisiert und erfasst Versorgungsdaten von Patienten aus Patientenakten und Arztbriefen in einer Datenbank. Die NGM-Versorgungsdaten werden für klinische Forschung genutzt. Ziel ist es, personalisierte Therapien für alle Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom in der klinischen Regelversorgung zu verankern. Durch die erhobenen Daten konnte zum Beispiel eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Verbesserung der Patientenversorgung und der Entwicklung neuer Therapieansätze gezeigt werden (124, 144, 145).

In der Forschungsplattform NGM werden Patienten, die an einem NSCLC erkrankt sind und den Einschlusskriterien der Forschungsplattform NGM entsprechen, zum Zeitpunkt ihrer zentralen Testung auf eine Tumormutation eingeschlossen. Weder die behandelten Ärzte noch die Patienten sind gegenüber ihrer Behandlung verblindet. Es werden sowohl Parameter der Routineversorgung erfasst als auch demographische und klinische Charakteristika zum Zeitpunkt der Testung auf Tumormutationen dokumentiert. Zusätzliche Informationen werden aus der medizinischen Dokumentation der Patienten entnommen. Dabei können sowohl vor der Tumortestung erhaltene Behandlungslinien sowie alle nach Einschluss des Patienten dokumentierte Therapien erfasst werden.

Die für diese Nutzenbewertung relevante Kohorte der Forschungsplattform NGM enthält Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS entsprechen, soweit sie in der Versorgungsrealität umsetzbar sind, und mit der für diese Nutzenbewertung relevanten zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed)

behandelt werden. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 dokumentiert. In einer gemeinsamen Synopse, welche als Studienprotokoll fungiert, wurde die detaillierte Zielsetzung sowie die Methodik zur Datenerhebung für diese Kohorte festgelegt. Es wurde ein gemeinsamer Datenerhebungsplan erstellt. Dies entspricht den Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG (9). Um die Bewertung der Datenqualität anhand des Rapid Reports „vorzunehmen (9), hat die Janssen-Cilag GmbH einen Bewertungsleitfaden anhand der zur Bewertung heranzuziehenden, relevanten Kriterien des IQWiG erstellt. Dieser wurde in Abgleich mit den Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen der Forschungsplattform NGM beantwortet. Die Evaluation zur Datenqualität der Registerstudie der Forschungsplattform NGM können dem Bewertungsleitfaden in Anhang 4-K entnommen werden. Die EMA hat zudem eine „Guideline on registry-based studies“ veröffentlicht, um Empfehlungen zu wichtigen methodischen Aspekten zu geben, die spezifisch für die Verwendung von Patientenregistern relevant sind. Ebenso werden die Anforderungen dieser „Guideline on registry-based studies“ zur Planung einer Registerstudie sowie zum Studienprotokoll erfüllt (143).

Die zur Analyse herangezogenen Effektivitätspunkte aus der Forschungsplattform NGM für die NGM-Kohorte sind das *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, die *Allgemeine Ansprechrate* und das *Progressionsfreie Überleben*. Die detaillierte Operationalisierung kann dem Abschnitt 4.3.2.3.3 entnommen werden. Ergebnisse zur Sicherheit werden auf Grund der nicht systematischen Erfassung ausschließlich deskriptiv dargestellt und werden nicht für einen Vergleich mit Amivantamab herangezogen. Eine Übersicht über die erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Amivantamab herangezogenen, klinisch relevanten sowie patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-66. Für die Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern wurden die Anforderungen gemäß den Kriterien des Rapid Reports zur Sicherstellung der Datenqualität erfüllt und können dem STROBE-Statement sowie den Kriterien zur Bewertung und Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnaher Datenerhebungen (Anhang 4-K) entnommen werden (9).

Für die in diesem Nutzendossier dargestellte NGM-Kohorte stehen Daten aus dem Zeitraum vom 20. September 2013 bis zum Datenschnitt 08. Juli 2021 für Patienten mit einer NSCLC EGFR Exon-20-ins für diese Nutzenbewertung zur Verfügung. Der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt erfolgte am 08. Juli 2021.

Insgesamt werden mit dem für NGM beschriebenen Vorgehen zur Beantwortung der Forschungsfrage für diese Nutzenbewertung benötigten Informationen erfasst und extrahiert (143). Damit steht eine weitere externe Kontrollkohorte aus der deutschen Versorgungsrealität für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1.2 Studienpopulation

CHRYSALIS

In die Studie CHRYALIS werden ausschließlich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen. Primäres erkrankungsbezogenes Kriterium für den Einschluss in die Studie ist das Vorliegen eines histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC, welches metastasiert oder nicht operabel ist. Dabei müssen die Patienten eine beurteilbare Erkrankung (Part 1) oder messbare Erkrankung in Bezug auf die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST v1.1 Kriterien Part 2), mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group“ ECOG Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. Während für den ersten Teil keine molekularen Eignungskriterien für den Einschluss notwendig sind, werden Patienten im zweiten Teil (Part 2) der Studie entsprechend molekularen Eignungskriterien, d.h. entsprechend der nachgewiesenen Tumormutation, in verschiedene Kohorten eingeteilt. Ausgeschlossen werden Patienten mit unkontrollierten interkurrenten Erkrankungen (beispielsweise schlecht kontrollierter Bluthochdruck, Diabetes oder aktuelle Infektionen). Ausschlussgründe sind außerdem unbehandelte Hirnmetastasen sowie andere bösartige Erkrankungen als die zu untersuchenden Erkrankungen innerhalb von drei Jahren vor dem Screening. Patienten mit einer vorherigen Behandlung mit experimentellen Therapien werden ausgeschlossen. Weitergehend liegen für die verschiedenen Kohorten im zweiten Teil der Studie unterschiedliche Ausschlusskriterien in Bezug auf die Vorbehandlung der Patienten vor.

Im ersten Teil der Studie sind jegliche Behandlungen mit einer systemischen Krebsbehandlung ausgeschlossen. Im zweiten Teil der Studie sind in der Kohorte A vorherige Behandlungen für die metastasierte Erkrankung nicht zugelassen, außer der Tumor enthält de novo Resistenzen zu EGFR-TKI (z.B. Exon-20-Insertionen). In der Kohorte D (siehe nächster Abschnitt) sind vorherige Behandlungen mit einem EGFR-TKI mit Aktivität gegen EGFR Exon-20-Insertionen (wie Poziotinib) ausgeschlossen.

Die für diese Nutzenbewertung relevante Kohorte beinhaltet Patienten mit vorab diagnostizierten, aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Die Kohorte D der Studie CHRYALIS schließt Patienten mit aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen ein, die bereits eine Therapie mit platinbasierter Therapie erhalten haben, wodurch alle Patienten der Kohorte D dem Label von Amivantamab entsprechen. Auch in der Dosisfindungsphase im ersten Teil der Studie sind Patienten mit aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach der Behandlung mit einer platinbasierten Therapie enthalten. Ein Einschluss von Patienten mit aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie ist außerdem in der Kohorte A möglich, wobei diese Kohorte mit Amendment 4 des Studienprotokolls geschlossen wurde. Alle der Label-Population entsprechenden Patienten aus dem ersten und zweiten Teil der Studie (Kohorte D und einzelne Patienten der Kohorte A) werden zusammengefasst als Kohorte D+ bezeichnet.

Der Nutzenbewertung liegen die Analysen der Kohorte D+ zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) zugrunde. Alle Ereignisse, die bis zu diesem Zeitpunkt eingetreten sind, gehen in die Auswertungen ein. Zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte werden alle Studienteilnehmer der Kohorte D+ herangezogen, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod). Diese Population (N=114) entspricht der im Zulassungsverfahren von der EMA herangezogenen „Extended Primary Efficacy-Population“ (146). Sie wird im Weiteren „Efficacy-Population“ genannt und für die Hauptanalyse dieser Nutzenbewertung herangezogen.

Ergänzend wird für die Endpunktkategorie Mortalität eine um 10 Patienten erweiterte Efficacy-Population (N=124) für explorative Untersuchungen zum dritten Datenschnitt dargestellt. Bei diesen handelt es sich um 10 Patienten, die nach dem 04. Juni 2020 in die Efficacy-Population eingeschlossen wurden. Die Daten dieser 124 Patienten wurden ebenfalls im Zulassungsprozess als explorative Analyse eingereicht. Als supportive Analysen werden im Dossier Auswertungen zum Gesamtüberleben für die Efficacy-Populationen der 124 Patienten zum dritten Datenschnitt (März 2021) sowie die Efficacy-Population der 114 Patienten zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) dargestellt.

Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit werden – unabhängig vom Datum des Studieneintritts – alle Studienteilnehmer der Kohorte D+ herangezogen, die mindestens eine Dosis Amivantamab erhalten haben. Im Folgenden wird eine Übersicht für die im diesem Nutzendossier relevanten Populationen der Studie CHRYSALIS abgebildet:

Tabelle 4-45: Übersicht der herangezogenen Analysesets der Studie CHRYSALIS

Bezeichnung	Größe
Wirksamkeit – Hauptanalyse	
Efficacy-Population ^a zum dritten Datenschnitt (März 2021)	114
Wirksamkeit – Sensitivitätsanalyse	
Erweiterte Efficacy-Population ^b zum dritten Datenschnitt (März 2021)	124
Efficacy-Population ^c zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020)	114
Sicherheit	
Safety-Population ^d	153
<p>a: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt).</p> <p>b: Efficacy-Population (a) sowie alle Patienten, die nach dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt).</p> <p>c: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 08. Oktober 2020 (zum 2. Datenschnitt).</p> <p>d: Safety-Population (N=153), alle Patienten, zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt) die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>	

Die Charakteristika der Studienpopulation können der Tabelle 4-46 entnommen werden.

Tabelle 4-46: Demographische Daten und krankheits-spezifische Charakteristika der CHRYSALIS Kohorte D+ zur Baseline

Variable		Efficacy-Population N=114 ^a	Safety-Population N=153 ^b
Geschlecht	N	114	153
	Männlich	44 (38,6%)	59 (38,6%)
	Weiblich	70 (61,4%)	94 (61,4%)
Alter, Kategorien	N	114	153
	< 65	67 (58,8%)	95 (62,1%)
	65- ≤ 75	38 (33,3%)	46 (30,0%)
	> 75	9 (7,9%)	12 (7,8%)
Alter	N	114	153
	Mittelwert (SD)	61,8 (10,0)	61,2 (10,0)
	Median	62,0	61,0
	Range	(36; 84)	(35; 84)
Gewicht, Kategorien	N	114	153
	< 80 kg	92 (80,7%)	127 (83%)
	≥ 80 kg	22 (19,3%)	26 (17%)
	Fehlend	-	-
Gewicht	N	114	153
	Mittelwert (SD)	64,8 (15,8)	63,7 (15,4)
	Median	62,1	59,9
	Range	(35,4; 115)	(35,4; 115)

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

	Variable	Efficacy-Population N=114 ^a	Safety-Population N=153 ^b
BMI, Kategorien	N	114	153
	Untergewichtig (< 18,5)	11 (9,6%)	14 (9,2%)
	Normalgewichtig (18,5- < 25)	65 (57%)	91 (59,5%)
	Übergewichtig (25- < 30)	25 (21,9%)	34 (22,2%)
	Adipositas (> 30)	13 (11,4%)	14 (9,2%)
	Fehlend	114	153
BMI	N	114	153
	Mittelwert (SD)	24,0 (4,7)	23,8 (4,5)
	Median	23,5	23,2
	Range	(14; 36,9)	(13,7; 36,9)
Abstammung	Weiß	42 (36,8%)	45 (29,4%)
	Schwarz	3 (2,6%)	3 (2%)
	Asiatisch	59 (51,8%)	95 (62,1%)
	Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0%)	0 (0%)
	Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0%)	0 (0%)
	Fehlend	10 (8,8%)	10 (6,5%)
Raucherstatus	N	114	153
	Ja	49 (43%)	59 (38,6%)
	Nein	65 (57%)	94 (61,4%)
	Fehlend	-	-
ECOG-Status zur Baseline	N	114	153
	ECOG0	33 (28,9%)	41 (26,8%)
	ECOG ≥ 1	81 (71,1%)	112 (73,2%)
	Fehlend	-	-

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

	Variable	Efficacy-Population N=114 ^a	Safety-Population N=153 ^b
Region des Prüfzentrums	N	114	153
	Nordamerika	27 (23,7%)	30 (19,6%)
	Europa	25 (21,9%)	25 (16,3%)
	Asien	53 (46,5%)	88 (57,5%)
	Andere	9 (7,9%)	10 (6,5%)
Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose	N	114	153
	Adenokarzinom	109 (95,6%)	147 (96,1%)
	Plattenepithelkarzinom	3 (2,6%)	4 (2,6%)
	Andere	2 (1,8%)	2 (1,3%)
	Großzellkarzinom	0 (0%)	0 (0%)
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	114	152
	IA	7 (6,1%)	9 (5,9%)
	IB	1 (0,9%)	1 (0,7%)
	IIA	2 (1,8%)	2 (1,3%)
	IIB	4 (3,5%)	7 (4,6%)
	IIIA	6 (5,3%)	8 (5,3%)
	IIIB	4 (3,5%)	5 (3,3%)
	IV	90 (78,9%)	120 (78,9%)
Histologischer Grad zur Erstdiagnose	N	114	153
	Moderat differenziert	23 (20,2%)	27 (17,6%)
	Schlecht differenziert	19 (16,7%)	22 (14,4%)
	Gut differenziert	7 (6,1%)	8 (5,2%)
	Andere	64 (56,1%)	92 (60,1%)
	Fehlend	1 (0,9%)	4 (2,6%)

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

	Variable	Efficacy-Population N=114^a	Safety-Population N=153^b
Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)	N	114	153
	Mittelwert (SD)	22,3 (20,0)	22,0 (18,6)
	Median	17,5	17,7
	Range	(1,4; 130,1)	(1,4; 130,1)
Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis (Monate)	N	114	153
	Mittelwert (SD)	18,3 (15,5)	18,2 (14,8)
	Median	15,5	16,1
	Range	0,7;116,4)	(0,7;116,4)
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	114	153
	1	48 (42,1%)	60 (39,2%)
	2	34 (29,8%)	47 (30,7%)
	3	15 (13,2%)	23 (15%)
	4+	17 (14,9%)	23 (15%)
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	114	153
	Mittelwert (SD)	2,1 (1,3)	2,2 (1,4)
	Median	2,0	2,0
	Range	(1; 7)	(1; 10)
Vorherige Immuntherapie	N	114	153
	Vorherige Immuntherapie	50 (43,9%)	65 (42,5%)
	Keine vorherige Immuntherapie	64 (56,1%)	88 (57,5%)

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

Variable		Efficacy-Population N=114 ^a	Safety-Population N=153 ^b
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	114	153
	1	42 (36,8%)	64 (41,8%)
	2	45 (39,5%)	58 (37,9%)
	3	18 (15,8%)	22 (14,4%)
	4+	9 (7,9%)	9 (5,9%)
Knochenmetastasen	N	114	153
	Nein	63 (55,3%)	87 (56,9%)
	Ja	51 (44,7%)	66 (43,1%)
Lebermetastasen	N	114	153
	Nein	101 (88,6%)	139 (90,8%)
	Ja	13 (11,4%)	14 (9,2%)
Gehirnmetastasen	N	114	153
	Nein	85 (74,6%)	117 (76,5%)
	Ja	29 (25,4%)	36 (23,5%)
Lymphknotenmetastasen	N	114	153
	Nein	52 (45,6%)	76 (49,7%)
	Ja	62 (54,4%)	77 (50,3%)
Nebennierendrüsenmetastasen	N	114	153
	Nein	108 (94,7%)	143 (93,5%)
	Ja	6 (5,3%)	10 (6,5%)
Andere Metastasen	N	114	153
	Nein	52 (45,6%)	73 (47,7%)
	Ja	62 (54,4%)	80 (52,3%)

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

Variable		Efficacy-Population N=114 ^a	Safety-Population N=153 ^b
Hauptsächliche Exon-20- Insertionsmutationsvariante (präspezifizierte Kategorien)	N	114	153
	Andere	75 (65,8%)	75 (49%)
	V769	2 (1,8%)	2 (1,3%)
	H773	9 (7,9%)	9 (5,9%)
	Unbekannt	28 (24,6%)	67 (43,8%)
Hauptsächliche Exon-20- Insertionsmutationsvariante (alle auftretenden Mutationsvarianten)	A767	25 (21,9%)	25 (16,3%)
	S768	18 (15,8%)	18 (11,8%)
	D770	13 (11,4%)	13 (8,5%)
	H773	9 (7,9%)	9 (5,9%)
	N771	13 (11,4%)	13 (8,5%)
	V769	2 (1,8%)	2 (1,3%)
	P772	4 (3,5%)	4 (2,6%)
	A763	2 (1,8%)	2 (1,3%)
	Unbekannt	28 (24,6%)	67 (43,8%)
<p>a: Efficacy-Population (N=114) zum dritten Datenschnitt (März 2021), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Safety-Population (N=153), alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index (Körpermasseindex), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl</p>			

Beschreibung der demographischen Charakteristika zur Baseline, CHRYSALIS

Die demographischen und krankheits-spezifischen Charakteristika der Kohorte D+ der Studie CHRYSALIS werden getrennt für die Efficacy-Population (N=114) und Safety-Populationen (N=153) zum dritten Datenschnitt (März 2021) dargestellt.

Lediglich die Abstammung weist einen Unterschied hinsichtlich der Anteile asiatischer Studienteilnehmer mit 51,8% in der Efficacy-Population und 62,1% in der Safety-Population auf. Der erhöhte Anteil von asiatischen Patienten in der Safety-Population ist auf den Einschluss von 29 chinesische Studienteilnehmern zurückzuführen, welche zusätzlich für die chinesische Zulassungsbehörde rekrutiert wurden. Gemäß Studienprotokoll können zusätzliche Studienteilnehmer auf Anweisung von nationalen Gesundheitsbehörden länderspezifisch rekrutiert werden. Um ein vollumfängliches Bild zur Sicherheit und Verträglichkeit von Amivantamab in der Studie CHRYSALIS abzubilden, werden diese zusätzlichen chinesischen Studienteilnehmer in die Safety-Population (N=153) eingeschlossen. Dieses Vorgehen entspricht der Festlegung in den Studiendokumenten.

Alle weiteren in der Die Charakteristika der Studienpopulation können der Tabelle 4-46 entnommen werden.

Tabelle 4-46 abgebildeten demographischen Daten und Krankheitscharakteristika weisen im Vergleich der beiden Studienpopulationen Efficacy-Population und Safety-Population zum dritten Datenschnitt (März 2021) eine vergleichbare Verteilung auf.

*CRISP**Ein- und Ausschlusskriterien des CRISP-Registers*

In das CRISP-Register werden ausschließlich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen. Primäres erkrankungsbezogenes Kriterium für den Einschluss in das Register ist das Vorliegen eines histologisch bestätigten NSCLC. Eine Einverständniserklärung für den Einschluss in das Register darf nicht später als vier Wochen nach dem Start der Erstlinienbehandlung unterschrieben werden. Patienten müssen in der Lage sein, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben und die Instrumente der patientenberichteten Endpunkte zu verwenden. Für das Hauptprojekt von CRISP können Patienten in Stadium IV, IIC oder IIIB (UICC8) eingeschlossen werden, wenn sie nicht für kurative Operationen und/oder Radio-Chemotherapien geeignet sind. Diese Patienten müssen eine systemische Therapie erhalten.

Es gibt keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme am Register (142).

Ein- und Ausschlusskriterien für CRISP-Kohorte

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst die Kohorte an Patienten mit vorab diagnostizierten aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Operationalisiert wurde dies durch analoge Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie CHRYSALIS, soweit es die Umsetzung in der Versorgungsrealität ermöglicht. Einschlusskriterien umfassen die Erkrankung NSCLC in Stadium IIB, IIC oder V, aktivierende EGFR Exon-20-ins Mutationen sowie das Versagen einer platinbasierten Therapie zu jeglichem Zeitpunkt nach der Diagnose des NSCLC.

Patienten wurden für die im Rahmen der Registerstudie durchgeführten Analysen ausgeschlossen, wenn ihre Laborwerte vor der Indextherapie gegen die in der Studie CHRYSALIS entsprechend definierten Richtwerte verstoßen haben (keine Anämie, Aplasie/Neutropenie, Blutungsneigung sowie chronische Leber- und Niereninsuffizienz). Außerdem wurden Patienten mit einem ECOG-Status von ≥ 2 ausgeschlossen. Nicht für alle Kriterien lagen bei allen Patienten Informationen vor. Es wird davon ausgegangen, dass alle medizinisch relevanten Ereignisse der Patienten in ihrer medizinischen Dokumentation festgehalten werden und somit die Abwesenheit von Einträgen auf Richtwerte im Normbereich schließen lässt. Die Berücksichtigung dieser Kriterien bewirkt, dass die eingeschlossenen Patienten der CRISP-Kohorte vergleichbar mit der Patientenpopulation der Studie CHRYSALIS sind (142).

Analysesets der CRISP-Kohorte

Patienten in der Versorgungsrealität können diese Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Um einen möglichst wenig verzerrten Vergleich in dieser Situation zu ermöglichen, schlagen Hernan et al. für die Analyse vor, Patienten, die mehrmals eingeschlossen werden könnten, jeweils mit mehreren Behandlungslinien einzuschließen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.) (142, 147-149).

Tabelle 4-47: Eingesetzte Therapieregime der in die Registerstudie eingeschlossenen Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, Analyseset CRISP (Gesamt)

Behandlungslinien bei Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Frequenz (Anzahl)	% der Gesamtfrequenz
Atezolizumab / Bevacizumab / Carboplatin / Paclitaxel	2	9,52%
Carboplatin / Pembrolizumab / Pemetrexed	1	4,76%
Carboplatin / Pemetrexed	1	4,76%
Docetaxel	2	9,52%
Docetaxel / Ramucirumab	1	4,76%
Nintedanib / Docetaxel	3	14,29%
Nivolumab	1	4,76%
Pembrolizumab	2	9,52%
Pembrolizumab / Pemetrexed	1	4,76%

Behandlungslinien bei Patienten mit NSCLC Exon-20- ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Frequenz (Anzahl)	% der Gesamtfrequenz
Pemetrexed	2	9,52%
Unbekannt	5	23,81%
Gesamt	21	100,0%

Aus den Ein- und Ausschlusskriterien und der Betrachtung auf Ebene der Behandlungslinien resultiert der Einschluss von 21 Behandlungslinien aus CRISP in die vorliegende Registerstudie. Tabelle 4-47 stellt die eingesetzten Therapieregime des Analysesets der Patienten und ihren jeweiligen Behandlungslinien im NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie dar. Hierbei handelt es sich um eine Abbildung der deutschen Versorgungsrealität. Von den in der CRISP-Kohorte enthaltenen Therapieregimen umfassen 19,05% eine weitere platinhaltige Komponente nach vorheriger, platinhaltiger Therapie. Außerdem bestehen Behandlungslinien mit Nivolumab sowie Pembrolizumab. Die Anzahl der Behandlungslinien, welche die vom G-BA definierte zVT umfassen (Docetaxel-Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Pemetrexed-Monotherapie) machen 33,33% der Gesamtzahl der beobachteten Linien in der CRISP-Kohorte aus. Innerhalb der auftretenden Linien der zVT tragen Docetaxel-basierte Therapien (Docetaxel-Monotherapie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib) zu 71,43% und die Pemetrexed-Monotherapie zu 28,57% der Grundgesamtheit bei. In der Gesamtschau wird ersichtlich, dass es viele in der Versorgung angewandte Therapieoptionen, wie z.B. Pembrolizumab, Nivolumab oder auch der Vierfachkombination von Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel gibt, obwohl diese Therapieoptionen keine spezifische Zulassung für Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins aufweisen.

Für die Nutzenbewertung liegen die Analysen der CRISP-Kohorte für drei Analysesets vor. Das Analyseset CRISP (Gesamt) umfasst alle Behandlungslinien der CRISP-Kohorte, ungeachtet der Behandlung mit der zVT oder einer alternativen Therapieoption.

Das Analyseset (Hauptanalyse) beschreibt die Kohorte der Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte, bei welchen die benannte zVT verabreicht worden ist, deren ECOG-Status von 0 oder 1 eindeutig dokumentiert worden ist und darüber hinaus auch Behandlungslinien, bei denen der ECOG-Status von 0 oder 1 angenommen worden ist. Die deutsche S3 Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in der Zweitlinie ausschließlich bei Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1. Es wird deshalb angenommen, dass auch bei den hier betrachteten Patienten aus formellen und medizinischen Gründen eine Therapie mit den zVT nur begonnen wurde, wenn der ECOG-Status 0 oder 1 entsprochen hat. Dieses Analyseset der CRISP-Kohorte wird als Hauptanalyse herangezogen und als CRISP (Hauptanalyseset) bezeichnet.

Das Analyseset CRISP (Sensitivitätsanalyseset) beinhaltet Behandlungslinien von Patienten, welche mit der benannten zVT behandelt worden sind und deren ECOG-Status von 0 oder 1 eindeutig dokumentiert worden ist.

Tabelle 4-48: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der CRISP-Kohorte

Bezeichnung	Größe
CRISP (Gesamt) ^a	21
CRISP (Hauptanalyseset) ^b	7
CRISP (Sensitivitätsanalyseset) ^c	5
<p>a: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte unabhängig von der eingesetzten Therapie. b: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom. c: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1. Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status</p>	

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

Tabelle 4-49: Demographische Daten und krankheitsspezifische Charakteristika der CRISP-Analysesets zur Baseline

Variable		CRISP (Gesamt) N=21 ^a	CRISP (Hauptanalyse) N=7 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyse) N=5 ^c
Geschlecht	N	21	7	5
	Männlich	6 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (20%)
	Weiblich	15 (71,4%)	5 (71,4%)	4 (80%)
Alter, Kategorie	N	21	7	5
	< 65	18 (85,7%)	6 (85,7%)	4 (80%)
	65- ≤ 75	-	-	-
	> 75	3 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)
Alter	N	21	7	5
	Mittelwert (SD)	56,6 (10,8)	57,4 (10,6)	58,6 (12,6)
	Median	57	57	57
	Range	(37; 80)	(46; 79)	(46; 79)
Gewicht, Kategorien	N	21	7	5
	< 80 kg	14 (66,7%)	6 (85,7%)	5 (100%)
	≥ 80 kg	6 (28,6%)	1 (14,3%)	-
	Fehlend	1 (4,8%)	-	-
Gewicht	N	20	7	5
	Mittelwert (SD)	69,8 (14,4)	64,1 (15,3)	62,6 (13,4)
	Median	73	55	55
	Range	(50; 93)	(50; 86)	(50; 79)

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

Variable		CRISP (Gesamt) N=21 ^a	CRISP (Hauptanalyseset) N=7 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyseset) N=5 ^c
BMI, Kategorien	N	21	7	5
	Untergewichtig (< 18,5)	1 (4,8%)	1 (14,3%)	0
	Normalgewicht (18,5- < 25)	14 (66,7%)	5 (71,4%)	4 (80%)
	Übergewichtig (25- < 30)	4 (19%)	1 (14,3%)	1 (20%)
	Adipositas (> 30)	1 (4,8%)	0	0
	Fehlend	1 (4,8%)		
BMI	N	20	7	5
	Mittelwert (SD)	23,1 (3,6)	21,9 (3,6)	22,1 (3,6)
	Median	23,1	20,2	20,2
	Range	(17,9; 30,4)	(17,9; 27,5)	(18,7; 27,5)
Raucherstatus	N	21	7	5
	Ja	11 (52,4%)	5 (71,4%)	3 (60%)
	Nein	8 (38,1%)	1 (14,3%)	1 (20%)
	Fehlend	2 (9,5%)	1 (14,3%)	1 (20%)
ECOG-Status zur Baseline	N	21	7	5
	ECOG 0	5 (23,8%)	3 (42,9%)	3 (60%)
	ECOG 1	6 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)
	Fehlend	10 (47,6%)	2 (28,6%)	
Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose	N	21	7	5
	Adenokarzinom	21 (100%)	7 (100%)	5 (100%)
	Plattenepithelkarzinom	-	-	-
	Andere	-	-	-

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

Variable		CRISP (Gesamt) N=21 ^a	CRISP (Hauptanalyseset) N=7 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyseset) N=5 ^c
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	21	7	5
	IIB	2 (9,5%)	1 (14,3%)	1 (20%)
	IV	19 (90,5%)	6 (85,7%)	4 (80%)
Histologischer Grad zur Erstdiagnose	N	21	7	5
	Moderat differenziert	6 (28,6%)	3 (42,9%)	2 (40%)
	Schlecht differenziert	1 (4,8%)	1 (14,3%)	1 (20%)
	Gut differenziert	2 (9,5%)	1 (14,3%)	1 (20%)
	Fehlend	12 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (20%)
Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)	N	21	7	5
	Mittelwert (SD)	12,9 (6,4)	11,8 (4,3)	11,5 (5,2)
	Median	11,5	13,6	13,7
	Range	(2,4; 25)	(2,9; 15,3)	(2,9; 15,3)
Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis (Monate)	N	21	7	5
	Mittelwert (SD)	13,1 (8,5)	10,1 (5,3)	8,9 (6,0)
	Median	10,5	11,5	10,5
	Range	(2,4; 34,3)	(2,5; 15,3)	(2,5; 15,3)
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	21	7	5
	1	13 (61,9%)	4 (57,1%)	3 (60%)
	2	8 (38,1%)	3 (42,9%)	2 (40%)
	3	0	0	0
	4+	-	-	-

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

Variable		CRISP (Gesamt) N=21 ^a	CRISP (Hauptanalyseset) N=7 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyseset) N=5 ^c
Vorherige Immuntherapie	N	21	7	5
	Vorherige Immuntherapie	14 (66,7%)	6 (85,7%)	4 (80%)
	Keine vorherige Immuntherapie	7 (33,3%)	1 (14,3%)	1 (80%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	21	7	5
	1	4 (19%)	2 (28,6%)	2 (40%)
	2	3 (14,3%)	2 (28,6%)	1 (20%)
	3	6 (28,6%)	1 (14,3%)	0
	4+	8 (38,1%)	2 (28,6%)	2 (40%)
Knochenmetastasen	N	21	7	5
	Nein	5 (23,8%)	3 (42,9%)	2 (40%)
	Ja	16 (76,2%)	4 (57,1%)	3 (60%)
Lebermetastasen	N	21	7	5
	Nein	15 (71,4%)	5 (71,4%)	3 (60%)
	Ja	6 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)
Gehirnmetastasen	N	21	7	5
	Nein	10 (47,6%)	4 (57,1%)	2 (40%)
	Ja	11 (52,4%)	3 (42,9%)	3 (60%)
Lymphknotenmetastasen	N	21	7	5
	Nein	11 (52,4%)	3 (42,9%)	3 (60%)
	Ja	10 (47,6%)	4 (57,1%)	2 (40%)
Nebennierendrüsennmetastasen	N	21	7	5
	Nein	19 (90,5%)	7 (100%)	5 (100%)
	Ja	2 (9,5%)	0	0

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

Variable		CRISP (Gesamt) N=21 ^a	CRISP (Hauptanalyse) N=7 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyse) N=5 ^c
Andere Metastasen	N	21	7	5
	Nein	3 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (40%)
	Ja	18 (85,7%)	5 (71,4%)	3 (60%)
<p>Aufgrund der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten in der Versorgungsrealität wird in einzelne Analysesets differenziert.</p> <p>a: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte unabhängig von der eingesetzten Therapie zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Diese Behandlungslinien wurden N=15 Patienten verabreicht.</p> <p>b: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Diese Behandlungslinien wurden N=7 Patienten verabreicht.</p> <p>c: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Diese Behandlungslinien wurden N=5 Patienten verabreicht.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index (Körpermasseindex), CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl</p>				

Beschreibung der demographischen Charakteristika zur Baseline Analysesets der CRISP-Kohorte

Die Beschreibung demographischer- und krankheitsspezifischer Charakteristika zur Baseline der von der CRISP-Kohorte abgeleiteten Analysesets erfolgt zum Start der jeweiligen Behandlungslinie. Die EMA hat eine „Guideline on registry-based studies“ veröffentlicht, um Empfehlungen zu wichtigen methodischen Aspekten zu geben, die spezifisch für die Verwendung von Patientenregistern relevant sind. Die Beschreibung der Charakteristika wird gemäß der „Guideline on registry-based studies“ der EMA in einheitlicher Terminologie umgesetzt (143). Die Definition der Analysesets CRISP (Gesamt), CRISP (Hauptanalyseset) und CRISP (Sensitivitätsanalyseset) findet sich in Tabelle 4-48.

Beim Geschlecht findet sich in allen drei Analysesets ein kleinerer Anteil an Behandlungslinien mit männlichen Patienten und ein höherer Anteil an Behandlungslinien mit weiblichen Patienten. Dieser Anteil an Behandlungslinien mit weiblichen Patienten beträgt bei CRISP (Gesamt) 71,4%, bei CRISP (Hauptanalyseset) 71,4% und im Analyseset CRISP (Sensitivitätsanalyseset) 80%.

Bezüglich der Alterskategorien zeigen sich in den drei Analysesets vergleichbare Verteilungen, ebenso wie für den Subtyp des NSCLC zur initialen Diagnose, sowie das Krebsstadium zur initialen Diagnose. Auch die Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis, die Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis und die Anzahl an vorherigen Behandlungslinien sind zwischen den Analysesets vergleichbar. Dies trifft auch für die Anzahl an vorherigen Immuntherapien zu, wobei die überwiegende Mehrheit der Behandlungslinien jeweils nach einer vorherigen Immuntherapie erfolgte.

Bezüglich des BMI zeigen sich geringfügige Unterschiede zwischen den Analysesets. In CRISP (Gesamt) liegt der Anteil an Behandlungslinien bei Normalgewichtigen (BMI: 18,5- < 25) bei 66,7%, wohingegen er im Analyseset CRISP (Hauptanalyseset) 71,4% und im Analyseset CRISP (Sensitivitätsanalyseset) 80% beträgt. Entsprechende Unterschiede finden sich auch im medianen Gewicht der Behandlungslinien der jeweiligen Analysesets sowie in den jeweiligen Gewichtskategorien.

Der Anteil an Behandlungslinien mit ehemaligen oder derzeitigen Rauchern beläuft sich im Analyseset CRISP (Gesamt) auf 52,4%, in CRISP (Sensitivitätsanalyseset) auf 60% und im Analyseset CRISP (Hauptanalyseset) auf 71,4%. Der Anteil an fehlenden Informationen zum Raucherstatus in den Behandlungslinien im Analyseset CRISP (Sensitivitätsanalyseset) beträgt 20%.

Auch für den ECOG-Status zur Baseline sind die beiden Analysesets CRISP (Gesamt) und CRISP (Hauptanalyseset) hinreichend miteinander vergleichbar. Bei den Daten zum Sensitivitätsanalyseset CRISP ist zu beachten, dass nur Behandlungslinien mit beobachtetem ECOG enthalten sind.

Der histologische Grad zur Erstdiagnose ist über alle drei Analysesets mehrheitlich mit *moderat* differenziert dokumentiert, wobei CRISP (Gesamt) einen Anteil von 28,6%, CRISP (Hauptanalyseset) einen Anteil von 42,9% und CRISP (Sensitivitätsanalyseset) einen Anteil von 40% aufweist.

Während die Anzahl der Lokalisation mit einer Metastase im Analyseset CRISP (Gesamt) in 19% der Behandlungslinien vorkommt, beträgt der Anteil in CRISP (Hauptanalyseset) 28,6% und in CRISP (Sensitivitätsanalyseset) 40%. Es zeigen sich außerdem Schwankungen in den Anteilen der Patienten mit bestimmten Metastasen. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen lassen sich keine quantitativen und qualitativen Aussagen treffen, jedoch geben die aufgeführten Zahlen keinen Anlass von einer ungleichen Verteilung auszugehen und lassen keinen Schluss auf tatsächliche Unterschiede zwischen den Analysesets zu.

NGM

Ein- und Ausschlusskriterien der Forschungsplattform NGM

In die Forschungsplattform NGM werden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die den Anforderungen der molekularen Diagnostik der Forschungsplattform NGM entsprechen. Die Forschungsplattform NGM nimmt ausschließlich Patienten auf, deren NGS-Testung am Uniklinikum Köln durchgeführt wurde. Diese werden intern am Uniklinikum Köln oder extern bei anderen Versorgern im deutschen Versorgungskontext behandelt. Es werden ausschließlich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen. Primäres erkrankungsbezogenes Kriterium für den Einschluss ist das Vorliegen eines histologisch bestätigten NSCLC. Eine Einverständniserklärung für den Einschluss in die Forschungsplattform muss vorliegen und die Patienten müssen in der Lage sein, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Es gibt keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Forschungsplattform.

Ein- und Ausschlusskriterien für die NGM-Kohorte

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte umfasst Patienten mit vorab diagnostizierten aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Operationalisiert wurde dies durch analoge Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie CHRYSALIS. Einschlusskriterien umfassen die Erkrankung NSCLC in Stadium IIIB, IIIC oder V, aktivierende EGFR Exon-20-ins Mutationen sowie das Versagen einer platinbasierten Therapie zu jeglichem Zeitpunkt nach der Diagnose des NSCLC.

Patienten wurden für die im Rahmen der Registerstudie durchgeführten Analysen ausgeschlossen, wenn ihre Laborwerte vor der Indextherapie gegen die in der Studie CHRYSALIS entsprechend definierten Richtwerte verstoßen haben (keine Anämie, Aplasie/Neutropenie, Blutungsneigung sowie chronische Leber- und Niereninsuffizienz). Außerdem wurden Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, unbehandelten Hirnmetastasen, anderen Krebsdiagnosen oder einem ECOG-Status von ≥ 2 jeweils analog zu den Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS ausgeschlossen. Nicht für alle Kriterien lagen bei

allen Patienten Informationen vor. Es wird davon ausgegangen, dass alle medizinisch relevanten Ereignisse der Patienten in ihrer medizinischen Dokumentation festgehalten werden und somit die Abwesenheit von Einträgen auf Richtwerte im Normbereich schließen lässt. Die Berücksichtigung dieser Kriterien bewirkt, dass die eingeschlossenen Patienten der NGM-Kohorte vergleichbar mit der Patientenpopulation der Studie CHRYSALIS sind.

Analysesets der NGM-Kohorte

Patienten in der Versorgungsrealität können diese Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Um einen möglichst wenig verzerrten Vergleich in dieser Situation zu ermöglichen, schlagen Hernan et al. für die Analyse vor, Patienten, die mehrmals eingeschlossen werden könnten, jeweils mit mehreren Behandlungslinien einzuschließen (147-149).

Tabelle 4-50: Eingesetzte Therapieregime der in die Registerstudie eingeschlossenen Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie, Analyseset NGM (Gesamt)

Behandlungslinien bei Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Frequenz (Anzahl)	% der Gesamtfrequenz
Afatinib	11	10%
Atezolizumab	3	2,8%
Cabozatinib	1	0,9%
Capmatinib	1	0,9%
Carboplatin/Gemcitabin	1	0,9%
Carboplatin/Gemcitabin/ Nivolumab	1	0,9%
Carboplatin/Paclitaxel/ Atezolizumab	1	0,9%
Carboplatin/Pemetrexed	6	5,5%
Carboplatin/Pemetrexed/ Bevacizumab	2	1,8%
Carboplatin/Pemetrexed/ Pembrolizumab	1	0,9%
Carboplatin/Pemetrexed/ Pembrolizumab	1	0,9%
Carboplatin/Vinorelbin	3	2,8%
Carboplatin/nab-Paclitaxel	2	1,8%
Carboplatin/nab-Paclitaxel/Bevacizumab	1	0,9%
Cisplatin/Pemetrexed	1	0,9%
Docetaxel Monotherapie	9	8,3%
Docetaxel/Nintedanib	13	11,9%
Docetaxel/Ramucirumab	5	4,6%
Erlotinib	3	2,8%
Gemcitabin	3	2,8%
Mobocertinib	2	1,8%
Nintedanib	1	0,9%
Nivolumab	12	11,0%
Nivolumab/Ipilimumab	1	0,9%
Osimertinib	10	9,2%

Behandlungslinien bei Patienten mit NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie	Frequenz (Anzahl)	% der Gesamtfrequenz
Pembrolizumab	6	5,5%
Pembrolizumab/Pemetrexed	1	0,9%
Pemetrexed/Bevacizumab	1	0,9%
Pemetrexed Monotherapie	5	4,6%
Vinorelbin	1	0,9%
Total	109	100%

Aus den Ein- und Ausschlusskriterien resultiert der Einschluss von 109 Behandlungslinien in die NGM-Kohorte. Tabelle 4-50 stellt die eingesetzten Therapieregimen der NGM-Kohorte und ihren jeweiligen Behandlungslinien im NSCLC Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie dar. Hierbei handelt es sich um eine durch die hohe Fallzahl umfangreiche Abbildung der deutschen Versorgungsrealität. Von den in NGM (Gesamt) enthaltenen Therapieregimen umfassen 17,4% eine weitere platinhaltige Komponente nach vorheriger platinhaltiger Therapie. Außerdem gibt es einen hohen Anteil an Behandlungslinien mit Nivolumab, Afatinib, Pembrolizumab und Osimertinib. Die Anzahl der Behandlungslinien, welche die vom G-BA definierte zVT umfasst (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) beträgt 24,7% der Gesamtzahl der beobachteten Behandlungslinien der NGM-Kohorte. Innerhalb des NGM Hauptanalysesets, welches alle Behandlungslinien mit der zVT umfasst, tragen Docetaxel-basierten Therapien (Docetaxel-Monotherapie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib) 81,5% und die Pemetrexed Monotherapie 18,5% zu der Grundgesamtheit bei.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden drei Analysesets der NGM-Kohorte betrachtet. Das Analyseset NGM (Gesamt) umfasst alle Behandlungslinien der NGM-Kohorte, ungeachtet der Behandlung mit der zVT oder einer alternativen Therapieoption.

Das Analyseset (Hauptanalyse) beschreibt die Kohorte der Behandlungslinien in der NGM-Kohorte, bei welchen die benannte zVT verabreicht worden ist, deren ECOG-Status von 0 oder 1 eindeutig dokumentiert worden ist und darüber hinaus auch Behandlungslinien, bei denen der ECOG-Status von 0 oder 1 angenommen worden ist. Die deutsche S3 Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in der Zweitlinie ausschließlich bei Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1. Es wird deshalb angenommen, dass auch bei den hier betrachteten Patienten aus formellen und medizinischen Gründen eine Therapie mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien nur begonnen wurde, wenn der ECOG-Status 0 oder 1 entsprochen hat. Dieses Analyseset der NGM-Kohorte wird als Hauptanalyse herangezogen und als NGM (Hauptanalyseset) bezeichnet.

Das Analyseset NGM (Sensitivitätsanalyseset N=7) beinhaltet Behandlungslinien von Patienten, welche mit der benannten zVT behandelt worden sind und deren ECOG-Status von 0 oder 1 eindeutig dokumentiert worden ist.

Tabelle 4-51: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der NGM-Kohorte

Bezeichnung	Größe
NGM (Gesamt) ^a	109
NGM (Hauptanalyseset) ^b	27
NGM (Sensitivitätsanalyseset) ^c	7
<p>a: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte unabhängig der Vergleichstherapie. b: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom. c: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p>	

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

Tabelle 4-52: Demographische Daten und krankheitsspezifische Charakteristika der NGM-Analysesets zur Baseline

Variable		NGM (Gesamt) N=109 ^a	NGM (Hauptanalyseset) N=27 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyseset) N=7 ^c
Geschlecht	N	109	27	7
	Männlich	49 (45%)	14 (51,9%)	3 (42,9%)
	Weiblich	60 (55%)	13 (48,1%)	4 (57,1%)
Alter, Kategorien	N	109	27	7
	< 65	51 (46,8%)	14 (51,9%)	2 (28,6%)
	65- ≤ 75	47 (43,1%)	10 (37%)	5 (71,4%)
	> 75	11 (10,1%)	3 (11,1%)	-
Alter	N	109	27	7
	Mittelwert (SD)	63,1 (12,7)	63,1 (12,2)	66,3 (10,0)
	Median	68	64	62
	Range	(32; 81)	(34; 79)	(36; 84)
Gewicht, Kategorien	N	109	27	7
	< 80 kg	41 (37,6%)	7 (25,9%)	1 (14,3%)
	≥ 80 kg	19 (17,4%)	7 (25,9%)	-
	Fehlend	49 (45%)	13 (48,1%)	6 (85,7%)
Gewicht	N	60	14	1
	Mittelwert (SD)	71,6 (17,2)	81,1 (20,2)	57 (NA)
	Median	66,5	75,4	57
	Range	(44;113)	(57; 113)	(57; 57)

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

Variable		NGM (Gesamt) N=109 ^a	NGM (Hauptanalyse) N=27 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) N=7 ^c
BMI, Kategorien	N	109	27	7
	Untergewichtig (< 18,5)	1 (0,9%)	-	-
	Normalgewicht (18,5- < 25)	36 (33%)	7 (25,9%)	1 (14,3%)
	Übergewichtig (25- < 30)	14 (12,8%)	4 (14,8%)	-
	Adipositas (> 30)	9 (8,3%)	3 (11,1%)	-
	Fehlend	49 (45%)	13 (48,1%)	6 (85,7%)
BMI	N	60	14	1
	Mittelwert (SD)	24,8 (4,9)	26,59 (6,2)	24 (NA)
	Median	24,2	25,5	24
	Range	(16; 43,1)	(18,7; 43,1)	(24; 24)
Raucherstatus	N	109	27	7
	Ja	59 (54,1%)	13 (48,1%)	3 (42,9%)
	Nein	46 (42,2%)	12 (44,4%)	4 (57,1%)
	Fehlend	4 (3,7%)	2 (7,4%)	-
ECOG-Status zur Baseline	N	109	27	7
	ECOG0	8 (7,3%)	3 (11,1%)	3 (42,9%)
	ECOG1	12 (11%)	4 (14,8%)	4 (57,1%)
	Fehlend	89 (81,7%)	20 (74,1%)	-
Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose	N	109	27	7
	Adenokarzinom	102 (93,6%)	26 (96,3%)	6 (85,7%)
	Plattenepithelkarzinom	6 (5,5%)	1 (3,7%)	1 (14,3%)
	Andere	1 (0,9%)	-	-

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

Variable		NGM (Gesamt) N=109 ^a	NGM (Hauptanalyse) N=27 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) N=7 ^c
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	109	27	7
	IA/B	2 (1,8%)	1 (3,7%)	-
	IIA/B	7 (6,4%)	1 (3,7%)	-
	IIIA/B	19 (17,4%)	5 (18,5%)	3 (42,9%)
	IV	81 (74,3%)	20 (74,1%)	4 (57,1%)
Histologischer Grad zur Erstdiagnose	N	109	27	7
	Moderat differenziert	32 (29,4%)	5 (18,5%)	-
	Schlecht differenziert	18 (16,5%)	4 (14,8%)	4 (57,1%)
	Gut differenziert	1 (0,9%)	-	-
	Fehlend	58 (53,2%)	18 (66,7%)	3 (42,9%)
Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)	N	109	27	7
	Mittelwert (SD)	19,7 (17,2)	21,1 (22,6)	17,7 (13,3)
	Median	14,5	14,2	13,6
	Range	(1,6; 110,6)	(3,5; 110,6)	(3,5; 41,6)
Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis (Monate)	N	109	27	7
	Mittelwert (SD)	15,0 (13,2)	14,1 (13,4)	14,4 (15,7)
	Median	11,1	9,2	5,4
	Range	(0; 73)	(0,2; 62,6)	(0,2; 41,6)
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	109	27	7
	1	54 (49,5%)	15 (55,6%)	3 (42,9%)
	2	32 (29,4%)	6 (22,2%)	2 (28,6%)
	3	18 (16,5%)	5 (18,5%)	2 (28,6%)
	4+	5 (4,6%)	1 (3,7%)	-

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

Variable		NGM (Gesamt) N=109 ^a	NGM (Hauptanalyse) N=27 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) N=7 ^c
Vorherige Immuntherapie	N	109	27	7
	Vorherige Immuntherapie	25 (22,9%)	9 (33,3%)	1 (14,3%)
	Keine vorherige Immuntherapie	84 (77,1%)	18 (66,7%)	6 (85,7%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	109	27	7
	1	28 (25,7%)	5 (18,5%)	2 (28,6%)
	2	41 (37,6%)	10 (37%)	3 (42,9%)
	3	23 (21,1%)	6 (22,2%)	1 (14,3%)
	4+	17 (15,6%)	6 (22,2%)	1 (14,3%)
Knochenmetastasen	N	109	27	7
	Nein	43 (39,4%)	12 (44,4%)	2 (28,6%)
	Ja	66 (60,6%)	15 (55,6%)	5 (71,4%)
Lebermetastasen	N	109	27	7
	Nein	86 (78,9%)	19 (70,4%)	4 (57,1%)
	Ja	23 (21,1%)	8 (29,6%)	3 (42,9%)
Gehirnmetastasen	N	109	27	7
	Nein	69 (63,3%)	17 (63%)	5 (71,4%)
	Ja	40 (36,7%)	10 (37%)	2 (28,6%)
Lymphknotenmetastasen	N	109	27	7
	Nein	95 (87,2%)	20 (74,1%)	6 (85,7%)
	Ja	14 (12,8%)	7 (25,9%)	1 (14,3%)
Nebennierendrüsennmetastasen	N	109	27	7
	Nein	98 (89,9%)	24 (88,9%)	7 (100%)
	Ja	11 (10,1%)	3 (11,1%)	-

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

Variable		NGM (Gesamt) N=109 ^a	NGM (Hauptanalyseset) N=27 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyseset) N=7 ^c
Andere Metastasen	N	109	27	7
	Nein	98 (89,9%)	22 (81,5%)	7 (100%)
	Ja	11 (10,1%)	5 (18,5%)	-
<p>Aufgrund der verschiedenen Therapiemöglichkeiten in der Versorgungsrealität wird in einzelne Analysesets differenziert.</p> <p>a: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte unabhängig von der eingesetzten Therapie (N=109) zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Diese Behandlungslinien werden N=63 Patienten verabreicht.</p> <p>b: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Diese Behandlungslinien werden N=24 Patienten verabreicht.</p> <p>c: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Diese Behandlungslinien werden N=6 Patienten verabreicht.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index (Körpermasseindex), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p>				

Beschreibung der demographischen Charakteristika zur Baseline, Anaylsesets der NGM-Kohorte

Die Beschreibung demographischer- und krankheitsspezifischer Charakteristika zur Baseline der von der CRISP-Kohorte abgeleiteten Analysesets erfolgt zum Start der jeweiligen Behandlungslinie. Die EMA hat eine „Guideline on registry-based studies“ veröffentlicht, um Empfehlungen zu wichtigen methodischen Aspekten zu geben, die spezifisch für die Verwendung von Patientenregistern relevant sind. Die Beschreibung der Charakteristika wird gemäß der „Guideline on registry-based studies“ der EMA in einheitlicher Terminologie umgesetzt (143). Die Definition der Analysesets NGM (Gesamt), NGM (Hauptanalyseset) und NGM (Sensitivitätsanalyseset) findet sich in Tabelle 4-51.

Die Altersverteilung weist über die Analysesets hinweg ein leichtes Ungleichgewicht auf. Der Anteil an Behandlungslinien von Patienten ≤ 65 Jahren liegt in NGM (Gesamt) bei 46,8%, in NGM (Hauptanalyseset) bei 51,9% und in NGM (Sensitivitätsanalyseset) bei 28,6%. Insbesondere der Anteil an Behandlungslinien von Patienten zwischen 65 und ≤ 75 Jahren ist im Analyseset NGM (Sensitivitätsanalyseset) mit 71,4% höher als in den anderen beiden Analysesets. Behandlungslinien von Patienten > 75 Jahre finden sich in der Gruppe NGM (Sensitivitätsanalyseset) nicht, wohingegen sie in den beiden anderen Analysesets zwischen 10% und 11% ausmachen. Während das mediane Alter innerhalb der Behandlungslinien in den Analysesets NGM (Gesamt) und NGM (Hauptanalyseset) bei 63,1 Jahren liegt, liegt es im Analyseset NGM (Sensitivitätsanalyseset) bei 66,3 Jahren.

In der Kategorie < 80 kg liegt der Anteil an Behandlungslinien im Analyseset NGM (Sensitivitätsanalyseset) bei 14,3%, wohingegen er im Analyseset NGM (Hauptanalyseset) bei 25,9% und in NGM (Gesamt) 37,6% beträgt. Das Gewicht beträgt im Median über die Behandlungslinien in NGM (Gesamt) 71,6 kg, in NGM (Hauptanalyseset) 81,1 kg und in NGM (Sensitivitätsanalyseset) 57 kg.

In der Verteilung des BMI sind die Kategorien der Analysesets NGM (Gesamt) und NGM (Hauptanalyseset) vergleichbar. Im Analyseset NGM (Sensitivitätsanalyseset) ist nur zu einer Behandlungslinie eine Angabe vorhanden.

Auch für den ECOG-Status zur Baseline sind die beiden Analysesets NGM (Gesamt) und NGM (Hauptanalyseset) hinreichend miteinander vergleichbar. Bei den Daten zum Sensitivitätsanalyseset NGM ist zu beachten, dass nur Behandlungslinien mit beobachtetem ECOG enthalten sind.

Das Charakteristikum Krebsstadium zur initialen Diagnose unterscheidet sich in den Analysesets ebenfalls zwischen NGM (Gesamt), NGM (Hauptanalyseset) und dem NGM (Sensitivitätsanalyseset). Letzteres beinhaltet ausschließlich Behandlungslinien im weit fortgeschrittenem Stadium IIIA/B (42,9%) und IV (57,1%), wohingegen die anderen Analysesets auch Behandlungslinien von Patienten mit initialem Stadium IIA/B und IA/B inkludieren.

Der histologische Grad bei Erstdiagnose beträgt in NGM (Gesamt) am häufigsten *moderat differenziert* (29,4%), gleiches gilt bei Betrachtung von NGM (Hauptanalyseset; 18,5%). Im Analyseset NGM (Sensitivitätsanalyseset) wird er am häufigsten *als schlecht differenziert* (57,1%) angegeben. Im NGM (Sensitivitätsanalyseset) beträgt der Anteil an fehlenden Werten 42,9%, es liegen keine dokumentierten Behandlungslinien mit moderat oder gut differenziertem histologischen Grad bei Erstdiagnose vor.

Der überwiegende Anteil der betrachteten Behandlungslinien wurde Patienten verabreicht, die keine vorherige Immuntherapie erhalten hatten. Im Analyseset NGM (Hauptanalyseset) handelt es sich um 66,7%, in NGM (Gesamt) um 77,1% und in NGM (Sensitivitätsanalyseset) um 85,7% Behandlungslinien denen keine Immuntherapie vorangegangen ist.

Für die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika Geschlecht, vergangener und aktueller Raucherstatus, Subtyp des NSCLC zur initialen Diagnose, Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis, die Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis, die Anzahl der Lokalisationen der Metastasen, sowie die Verortung der Metastasen liegt für die NGM Analysesets vergleichbare Verteilungen vor.

Studienpopulation von CRISP und NGM

Sowohl im CRISP-Register als auch in der Forschungsplattform NGM werden Patienten aus der deutschen Versorgung eingeschlossen. Der Zeitraum der Erfassung überschneidet sich, ist aber nicht identisch. Basierend auf den patientenindividuellen Daten ist ersichtlich, dass für die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierten Behandlungslinien keine Duplikate zwischen CRISP und NGM bestehen.

4.3.2.3.2.1.3 Intervention

CHRYSALIS

Die in der Studie CHRYALIS eingeschlossenen Patienten, welche für diese Nutzenbewertung von Relevanz sind, erhalten Amivantamab.

Im ersten Teil (Part 1) der Studie CHRYALIS findet die Dosisfindung statt. Angefangen bei 140 mg wird die Dosis eskaliert (350 mg, 700 mg, 1050 mg, 1400 mg, 1750 mg), soweit dies mit den Anforderungen des Studienprotokolls vereinbar ist.

Im zweiten Teil (Part 2) der Studie wird Amivantamab in der festgelegten Phase 2-Dosis verabreicht. Im Regime der Monotherapie wird in der 1. Woche eine intravenöse Infusion von 1050/1400 mg Amivantamab verabreicht (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg). Ab der zweiten Woche wird Amivantamab zweiwöchentlich als intravenöse Infusion von 1050/1400 mg Amivantamab verabreicht (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg).

Es sind verschiedene Prämedikationen vor der Behandlung mit Amivantamab möglich oder vorgeschrieben. Im ersten Zyklus muss Dexamethason oder Methylprednisolon, in allen Zyklen Diphenhydramine und Paracetamol verabreicht werden. Optionale Prämedikationen vor der Infusion schließen Dexamethason und Methylprednisolon sowie Ranitidin und Odansetron mit ein.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtete Population der Kohorte D+ wird in der Studie CHRYALIS ausschließlich mit dem Amivantamab Regime als Monotherapie behandelt.

CRISP

Das CRISP-Register umfasst Patienten aus der deutschen Routineversorgung. Die im CRISP-Register dokumentierte verordnete Therapie liegt daher im Ermessen des Arztes, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diejenigen Patienten betrachtet, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) haben (CRISP Hauptanalyseset) (142).

NGM

Die Forschungsplattform NGM umfasst ebenfalls Patienten aus der deutschen Routineversorgung. Die in NGM dokumentierte verordnete Therapie liegt daher im Ermessen des Arztes, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diejenigen Patienten betrachtet, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) erhalten haben (NGM Hauptanalyseset) (124).

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte D+ Behandlung mit Amivantamab Monotherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
CHRYSLIS	1. Woche: Intravenöse Infusion von 1050/1400 mg Amivantamab (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg bei ≥ 80 kg). Ab der 2. Woche: Amivantamab zweiwöchentlich als intravenöse Infusion von 1050/1400 mg (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg bei ≥ 80 kg)	-	Vorbehandlung: Es sind verschiedene Prämedikationen vor der Behandlung mit Amivantamab möglich oder vorgeschrieben. Im ersten Zyklus muss Dexamethason oder Methylprednisolon, in allen Zyklen Diphenhydramine und Paracetamol verabreicht werden. Optionale Prämedikationen vor der Infusion schließen Dexamethason und Methylprednisolon sowie Ranitidin und Odansetron mit ein.
CRISP	-	Docetaxel Monotherapie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib Pemetrexed	
NGM	-	Docetaxel Monotherapie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib Pemetrexed	

4.3.2.3.2.1.4 Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte

CHRYSLIS

Die Unterschrift der Einverständniserklärung des ersten Studienteilnehmers erfolgte am 27. Mai 2016. Es wurde jeweils ein Datenschnitt am 08. Juni 2020, am 08. Oktober 2020 und am 30. März 2021 durchgeführt. Die Studie ist noch nicht beendet.

Gemäß Studienprotokoll und statistischem Analyseplan werden in der Studie CHRYSLIS Effektivitätseindpunkte nur für Patienten ausgewertet, die vor einem festgelegten Datum eingeschlossen wurden, an mindestens zwei Verlaufskontrollen teilgenommen haben oder vorher eine Progression erlitten, die Studie abgebrochen haben oder verstorben sind. Für die Endpunkte zur Sicherheit wird definiert, dass jeweils alle Patienten ausgewertet werden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Der erste Datenschnitt am 08. Juni 2020 umfasst alle zu diesem Zeitpunkt erhobenen Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) für beide Teile und alle Kohorten der Studie CHRYSALIS. Für die im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 beschriebene Kohorte D+ werden zum ersten Datenschnitt die Effektivitätspunkte für 81 Patienten und die Sicherheitspunkte für 114 Patienten ausgewertet (6, 7).

Der zweite Datenschnitt wurde am 08. Oktober 2020 durchgeführt. Zum 08. Oktober 2020 werden 114 Patienten der Kohorte D+ für die Effektivitätspunkte in die Analyse einbezogen, die bis zum klinischen Cut-Off Date zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden. Durch den Einschluss neuer Patienten in die Studie sind für die Sicherheitspunkte zum zweiten Datenschnitt 129 Patienten enthalten (7, 8).

Der für dieses Nutzendossier relevante Datenschnitt bezieht sich auf den letzten und damit aktuellen Datenschnitt vom 30. März 2021. Dieser Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert. Die EMA betrachtet in ihrer Evaluation die 114 Patienten der Kohorte D+, von ihr „Extended Primary Efficacy-Population“ genannt, für die Effektivitätspunkte und 153 Patienten für die Sicherheitspunkte. Diese Populationen werden der EMA folgend in diesem Nutzendossier als Efficacy-Population und Safety-Population als Hauptanalyse dargestellt. Ergänzend wird für die Endpunktkategorie Mortalität der Endpunkt *Gesamtüberleben* für 124 Patienten zum dritten Datenschnitt und 114 Patienten zum zweiten Datenschnitt dargestellt. Im Abschnitt 4.3.2.3.3 werden Sensitivitätsanalysen mit weiteren Datenschnitten und Populationen für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

CRISP

Der erste Patient mit einer EGFR Exon-20-ins wurde am 27. April 2017 eingeschlossen. Das CRISP-Register rekrutiert fortlaufend neue Patienten und ist nicht abgeschlossen. Alle Patienten werden bis zum Tod beobachtet.

Die Zielgrößen werden in jährlichen Berichten ausgegeben. Datenschnitte finden jeweils zum 30. Juni jedes Jahres statt und umfassen alle erfassten Zielgrößen.

Seit dem 29. April 2021 werden für die Patientenpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich zur bestehenden Erfassung Sicherheitsdaten erhoben.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patienten mit vorab diagnostizierten, aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie (CRISP-Kohorte) werden im Rahmen der Registerstudie auf Grundlage des aktuellen Datenschnittes vom 30. Juni 2021 präsentiert. Neben der standardmäßigen Erfassung von demographischen und erkrankungsspezifischen Charakteristika sowie der Effektivität und Lebensqualität werden in diesem Datenschnitt außerdem die für diese Registerstudie prospektiv erhobenen Sicherheitsdaten ausgewertet. (142, 150, 151).

NGM

NGM wurde 2010 gegründet. Der erste Patient mit einer EGFR Exon-20-ins wurde am 20. September 2013 erfasst. Die eingeschlossenen Patienten werden bis zu ihrem Tod beobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde zum 08. Juli 2021 ein Datenschnitt zu Patienten mit vorab diagnostizierten, aktivierenden EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie (NGM-Kohorte) im Rahmen der Registerstudie durchgeführt. Dieser Datenschnitt umfasst demographische und erkrankungsspezifische Charakteristika, Daten zur Effektivität und ergänzend Daten zur Sicherheit, die für die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Patienten aus Patientenakten extrahiert werden (124).

Behandlungs- und Beobachtungszeiten in CHRYSALIS, CRISP und NGM

Die mediane Behandlungszeit zum dritten Datenschnitt der Studie CHRYSALIS beträgt 8,1 Monate in der Efficacy-Population und 7,89 Monate in der Safety-Population. Die mediane Behandlungszeit mit der zVT beträgt in CRISP 2,1 und in NGM 2,66 Monate.

Die mediane Beobachtungszeit (reverse Kaplan-Meier Methode) beträgt in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) 14,72 (Efficacy-Population) und 15,93 Monate (Safety-Population). In der CRISP-Kohorte, der NGM-Kohorte und der Gepoolt CRISP/NGM-Kohorte kann die mediane Beobachtungszeit mittels reverser Kaplan-Meier-Methode nicht geschätzt werden. Es wird deshalb ergänzend der Mittelwert dargestellt. Dieser beträgt im CRISP Hauptanalyseset 8,79 Monate, im NGM Hauptanalyseset, 12,3 Monate und 15,93 Monate in der Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS.

Tabelle 4-54: Übersicht die Behandlungszeiten und Beobachtungszeiten in CRHYSALIS, CRISP und NGM

	Behandlungszeit	Beobachtungszeit (Monate)^a
CHRYSALIS		
Efficacy-Population ^b	Median, 95%-KI: 8,1 [3,75; 19,32]	Median, 95%-KI: 14,72 [13,93; 16,13] Mittelwert (SD): 15,93 (0,67)
Safety-Population ^c	Median, 95%-KI: 7,89 [6,54; 9,66]	Median, 95%-KI: 13,37 [11,2; 14,49] Mittelwert (SD): 13,20 (0,66)
CRISP		
CRISP Hauptanalyseset ^d	Median, 95%-KI: 2,1 [0,72; n.a.]	Median, 95%-KI: NE [0,07; n.a.] Mittelwert (SD): 8,79 (2,51)
NGM		
NGM Hauptanalyseset ^e	Median, 95%-KI: 2,66 [2,00; 3,42]	Median, 95%-KI: NE [11,66; n.a.] Mittelwert (SD): 12,3 (0,9)
Gepoolt CRISP/NGM		
Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyseset ^f	Median, 95%-KI: 2,50 [2,04; 3,42]	Median, 95%-KI: NE [12,22; n.a.] Mittelwert (SD): 11,82 (0,87)

a: Berechnung mittels reverser Kaplan-Meier-Methode.
 b: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).
 c: Safety-Population (N=153), alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
 d: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom.
 e: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom.
 f: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte und NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom.
 Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht abschätzbar, SD: Standard Deviation
 Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Die medianen Nachbeobachtungsdauern für die patientenberichteten Instrumente sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Tabelle 4-55: Nachbeobachtungsdauer der patientenberichteten Instrumente in der Studie CHRYSALIS

	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse (N)	Nachbeobachtungsdauer der patientenberichteten Instrumente (Median, Monate)
CHRYSALIS^a		
EQ-5D VAS	27	6,54
Patient Global Impression of Severity (PGIS)	27	6,54
Patient Global Impression of Change (PGIC)	29	7,82
NSCLC-SAQ	27	6,54
a: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod). Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, N: Anzahl, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire, PGIC: Patient Global Impression of Change, PGIS: Patient Global Impression of Severity, VAS: Visuelle Analogskala Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)		

4.3.2.3.2.1.5 Definition der Analysepopulation

Zur Beantwortung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellung werden Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierendem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-ins) nach Versagen einer platinbasierten Therapie betrachtet.

CHRYSALIS

Die Kohorte D+ der Studie CHRYSALIS enthält alle Patienten, die an einem fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Exon-20-ins erkrankt sind nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Alle Patienten der Kohorte D des zweiten Teils der Studie CHRYSALIS erfüllen diese Kriterien. Es sind für die vorliegende Fragestellung außerdem alle diejenigen Patienten Teil der Label-Population, die nicht der Kohorte D im zweiten Teil der Studie zugeordnet wurden, aber trotzdem an einem fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Exon-20-ins erkrankt sind, bereits eine Therapie mit einer platinbasierten Therapie erhalten haben und mit der empfohlenen Phase 2-Dosierung behandelt werden. Diese entstammen dem ersten Teil der Studie sowie der Kohorte A, welche mit Amendment 4 des Studienprotokolls geschlossen wurde (siehe Abbildung 4-8).

Tabelle 4-56: Übersicht der herangezogenen Populationen der Studie CHRYSALIS

Bezeichnung	Größe
Wirksamkeit – Hauptanalyse	
Efficacy-Population ^a zum dritten Datenschnitt (März 2021)	114
Wirksamkeit – Sensitivitätsanalyse	
Erweiterte Efficacy-Population ^b zum dritten Datenschnitt (März 2021)	124
Efficacy-Population ^c zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020)	114
Sicherheit	
Safety-Population ^d	153
a: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt). b: Efficacy-Population (a) sowie alle Patienten, die nach dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt). c: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 08. Oktober 2020 (zum 2. Datenschnitt). d: Safety-Population (N=153), alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

CRISP

Die für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtete CRISP-Kohorte enthält alle den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS entsprechenden Patienten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2) mit einem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Von der CRISP-Kohorte sind drei Analysesets abgeleitet, die auf der Betrachtung von Behandlungslinien dieser Patienten basieren. Bei diesen ebenfalls im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 beschriebenen Analysesets handelt es sich um CRISP (Gesamt), CRISP (Hauptanalyseset) und CRISP (Sensitivitätsanalyseset) (142).

Tabelle 4-57: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der CRISP-Kohorte

Bezeichnung	Größe
CRISP (Gesamt) ^a	21
CRISP (Hauptanalyseset) ^b	7
CRISP (Sensitivitätsanalyseset) ^c	5
<p>a: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte unabhängig von der eingesetzten Therapie. b: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom. c: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1. Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group</p>	

NGM

Die für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtete NGM-Kohorte enthält alle den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS entsprechenden Patienten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2) mit einem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Von der NGM-Kohorte sind drei Analysesets abgeleitet, die auf der Betrachtung von Behandlungslinien dieser Patienten basieren. Bei diesen ebenfalls im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 beschriebenen Analysesets handelt es sich um NGM (Gesamt), NGM (Hauptanalyseset) und NGM (Sensitivitätsanalyseset) (124).

Tabelle 4-58: Übersicht der herangezogenen Analysesets aus der NGM-Kohorte

Bezeichnung	Größe
NGM (Gesamt) ^a	109
NGM (Hauptanalyseset) ^b	27
NGM (Sensitivitätsanalyseset) ^c	7
<p>a: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte unabhängig der Vergleichstherapie. b: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom. c: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p>	

4.3.2.3.2.1.6 Gegenüberstellung der Einzelstudien

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

Tabelle 4-59: Demographische Charakteristika zur Baseline, Analysesets, CHRYSALIS, NGM und CRISP

		CHRYSALIS Efficacy-Population N=114^a	NGM (Hauptanalyseset) N=27^b	CRISP (Hauptanalyseset) N=7^c	Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) N=34^d
Geschlecht	N	114	27	7	34
	Männlich	44 (38,6%)	14 (51,9%)	2 (28,6%)	16 (47,1%)
	Weiblich	70 (61,4%)	13 (48,1%)	5 (71,4%)	18 (52,9%)
Alter	N	114	27	7	34
	< 65	48 (42,1%)	10 (37%)	6 (85,7%)	16 (47,1%)
	65- ≤ 75	38 (33,3%)	5 (18,5%)	-	5 (15,7%)
	> 75	28 (24,6%)	12 (44,4%)	1 (14,3%)	13 (38%)
Raucherstatus	N	114	27	7	34
	Ja	49 (43%)	13 (48,1%)	5 (71,4%)	18 (52,9%)
	Nein	65 (57%)	12 (44,4%)	1 (14,3%)	13 (38,2%)
	Fehlend	0	2 (7,4%)	1 (14,3%)	3 (8,8%)
ECOG-Status zur Baseline	N	114	27	7	34
	ECOG0	33 (28,9%)	3 (11,1%)	3 (42,9%)	6 (17,6%)
	ECOG1	81 (71,1%)	4 (14,8%)	2 (28,6%)	6 (17,6%)
	Fehlend	0	20 (74,1%)	2 (28,6%)	22 (64,7%)
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	114	27	7	34
	IA/B	8 (7%)	1 (3,7%)	-	1 (2,9%)
	IIA/B	6 (5,3%)	1 (3,7%)	1 (14,3%)	2 (5,9%)
	IIIA/B	6 (5,3%)	4 (14,8%)	-	4 (11,8%)
	IV	94 (82,5%)	21 (77,8%)	6 (85,7%)	27 (79,4%)

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

		CHRYSALIS Efficacy- Population N=114^a	NGM (Hauptanalyset) N=27^b	CRISP (Hauptanalyset) N=7^c	Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyset) N=34^d
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	114	27	7	34
	1	48 (42,1%)	15 (55,6%)	4 (57,1%)	19 (55,9%)
	2	34 (29,8%)	6 (22,2%)	3 (42,9%)	9 (26,5%)
	3	15 (13,2%)	5 (18,5%)	-	5 (14,7%)
	4+	17 (14,9%)	1 (3,7%)	-	1 (2,9%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	114	27	7	34
	1	42 (36,8%)	5 (18,5%)	2 (28,6%)	7 (20,6%)
	2	45 (39,5%)	10 (37%)	2 (28,6%)	12 (35,3%)
	3	18 (15,8%)	6 (22,2%)	1 (14,3%)	7 (20,6%)
	4+	9 (7,9%)	6 (22,2%)	2 (28,6%)	8 (23,5%)
Knochenmetastasen	N	114	27	7	34
	Nein	63 (55,3%)	12 (44,4%)	3 (42,9%)	15 (44,1%)
	Ja	51 (44,7%)	15 (55,6%)	4 (57,1%)	19 (55,9%)
Lebermetastasen	N	114	27	7	34
	Nein	101 (88,6%)	19 (70,4%)	5 (71,4%)	24 (70,6%)
	Ja	13 (11,4%)	8 (29,6%)	2 (28,6%)	10 (29,4%)
Gehirnmetastasen	N	114	27	7	34
	Nein	85 (74,6%)	17 (63%)	4 (57,1%)	21 (61,8%)
	Ja	29 (25,4%)	10 (37%)	3 (42,9%)	13 (38,2%)
Lymphknotenmetastasen	N	114	27	7	34
	Nein	52 (45,6%)	20 (74,1%)	3 (42,9%)	23 (67,6%)
	Ja	62 (54,4%)	7 (25,9%)	4 (57,1%)	11 (32,4%)

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

		CHRYSALIS Efficacy-Population N=114^a	NGM (Hauptanalyseset) N=27^b	CRISP (Hauptanalyseset) N=7^c	Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) N=34^d
Nebennierendrüsensmetastasen	N	114	27	7	34
	Nein	108 (94,7%)	24 (88,9%)	7 (100%)	31 (91,2%)
	Ja	6 (5,3%)	3 (11,1%)	0	3 (8,8%)
Andere Metastasen	N	114	27	7	34
	Nein	52 (45,6%)	22 (81,5%)	2 (28,6)	24 (70,6%)
	Ja	62 (54,4%)	5 (18,5%)	5 (71,4%)	10 (29,4%)

a: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).
 b: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1. Diese Behandlungslinien werden N=24 Patienten verabreicht.
 c: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1. Diese Behandlungslinien werden N=7 Patienten verabreicht.
 d: Alle Behandlungslinien in den CRISP- und NGM-Kohorten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1. Diese Behandlungslinien werden N=31 Patienten verabreicht.
 Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin

Demographische Charakteristika zu Baseline CHRYSALIS und Analysesets CRISP und NGM

Im Folgenden werden die demographischen Charakteristika der Studie CHRYSALIS und der Analysesets der NGM-Kohorte und der CRISP-Kohorte miteinander verglichen. Bei der Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population (N=114) des dritten Datenschnittes (30. März 2021) dargestellt. Aus der NGM-Kohorte und der CRISP-Kohorte sind, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 beschrieben, verschiedene Analysesets abgeleitet, die auf der Betrachtung von Behandlungslinien basieren. Die für die Hauptanalysen in diesem Nutzendossier verwendeten Analysesets aus NGM (N=27) und CRISP (N=7) werden der Studie CHRYSALIS gegenübergestellt. Zudem sind die Daten der gepoolten CRISP und NGM Analysesets dargestellt (Gepoolt CRISP/NGM). Dieses Analyseset wird für die Hauptanalyse in diesem Nutzendossiers herangezogen.

Insgesamt ist die Verteilung der demographischen Charakteristika zu Baseline zwischen der Studie CHRYSALIS und den Analysesets CRISP und NGM homogen. Der Anteil an Behandlungslinien weiblicher Patienten beträgt in der CHRYSALIS Efficacy-Population 61,4% und in CRISP (Hauptanalyseset) 71,4%. Bei Betrachtung des Analysesets Gepoolt CRISP/NGM liegt ein ausgeglichenes Verhältnis (52,9%) im Vergleich zur CHRYSALIS Efficacy-Population vor. Bei Betrachtung des Charakteristikums Alter wird ersichtlich, dass die Verteilung zwischen der CHRYSALIS Efficacy-Population im Vergleich zu Gepoolt CRISP/NGM für den Anteil der < 65-Jährigen ebenfalls ausgeglichen ist. Bezüglich des Raucherstatus beträgt der Anteil an ehemaligen und bestehenden Rauchern in der CHRYSALIS Efficacy-Population 43% und in der gepoolten Analyse Anteil 52,9%. Beim ECOG-Status zur Baseline weisen Daten aus der deutschen Versorgungsrealität einen jeweils hohen Anteil an nicht-dokumentierten ECOG-Werten auf. Bei den Analysesets CRISP (Hauptanalyseset) und NGM (Hauptanalyseset) handelt es sich um Behandlungslinien, welche mit der G-BA definierten zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) therapiert worden sind. Gemäß der S3-Leitlinie Bronchialkarzinom sollte eine Behandlung mit den benannten Substanzen nur dann erfolgen, wenn ein guter Allgemeinzustand des Patienten vorliegt, was einem ECOG-Status von 0 oder 1 entspricht (20). Es wird deshalb davon ausgegangen, dass auch die fehlenden Werte einem ECOG-Status von 0 oder 1 entsprechen. Insgesamt sind Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 als vergleichbar in ihrem Allgemeinzustand einzuschätzen. Das Krebsstadium zur initialen Diagnose ist insgesamt über alle Analysesets vergleichbar, der höchste Anteil an Behandlungslinien wurde initial in Stadium IV diagnostiziert. Es liegen ähnliche Verteilungen zum Anteil der vorherigen Behandlungslinien und der Anzahl der Lokalisation der Metastasen zwischen den Behandlungslinien der jeweiligen Analysesets vor.

Für die folgenden demographischen Charakteristika zeigen sich geringe Schwankungen in der Verteilung zwischen den Analysesets. Der Anteil an Behandlungslinien bei Patientinnen ist der CHRYSALIS Efficacy-Population mit 61,4% etwas höher als im NGM (Hauptanalyseset) mit 48,1%. Bei Betrachtung des Charakteristikums Alter wird deutlich, dass das Analyseset CRISP (Hauptanalyseset) mit 85,7% besonders viele Behandlungslinien bei Patienten unter < 65 Jahren aufweist. Der Anteil an > 75-Jährigen ist im gepoolten Analyseset CRISP/NGM

(Hauptanalyseset) etwas höher (38%) im Vergleich zur CHRYSALIS Efficacy-Population (24,6%). Bezüglich des Raucherstatus ergibt sich aus den Analysesets der deutschen Versorgungsdaten jeweils ein höherer Anteil an Rauchern als in der Studie CHRYSALIS. Bei der Lokalisation der Metastasen gibt es teilweise leicht unterschiedliche Anteile im Auftreten zwischen der Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS, dem Analyseset NGM (Hauptanalyseset) und dem Analyseset CRISP (Hauptanalyseset). In den Behandlungslinien des CRISP Hauptanalysesets und des NGM Hauptanalysesets besteht ein höherer Anteil an Knochenmetastasen, Lebermetastasen und Gehirnmastasen als in der CHRYSALIS Efficacy-Population. Im NGM Hauptanalyseset treten in den Behandlungslinien weniger häufig Lymphknotenmetastasen und andere Metastasen auf.

In der Gesamtschau ergeben sich neben geringen Unterschieden zahlreiche homogen verteilte demographische Daten und Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungslinien der CHRYSALIS Efficacy-Population und den Analysesets CRISP (Hauptanalyseset) und NGM (Hauptanalyseset) sowie Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset). Da es sich bei CRISP und NGM um Daten aus dem deutschen Versorgungskontext handelt, sind Unterschiede zur internationalen klinischen Studie CHRYSALIS grundlegend zu erwarten. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien für die CRISP- und NGM-Kohorte verbessern die Vergleichbarkeit. Schwankungen können durch die kleinen Fallzahlen in den Kohorten der versorgungsnahen Daten auftreten. Im Gepoolt CRISP/NGM Analyseset sind die Unterschiede zur CHRYSALIS Efficacy-Population jeweils geringer als im direkten Vergleich gegen die einzelnen Kohorten.

Um dem potenziellen Verzerrungspotenzial von Unterschieden zwischen den Kohorten zu begegnen, wurden potenzielle Störgrößen basierend auf einer SLR, einem kausalen Graphen und Experteninterviews identifiziert. Für diese wird in den vergleichenden Analysen kontrolliert. Bei den identifizierten relevanten Confoundern handelt es sich um die Variablen Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmastasen und Alter (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1 Confounderanalyse).

4.3.2.3.2.1.7 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

CRISP

Das CRISP-Register ist eine von der AIO-Studien-gGmbH initiierte offene, nicht interventionelle, prospektive, multizentrische klinische Forschungsplattform. Es handelt sich um ein Register, welches relevante Daten inklusive molekularer Testung und Outcomes von Patienten mit NSCLC (Stadium II-IV) erfasst. Das Ziel des CRISP-Registers ist es, eine nationale klinisch wissenschaftliche Datenbank aufzusetzen, um eine einheitliche Erfassung von molekularen Testungen sowie den Erkrankungsverlauf von Patienten mit NSCLC zu dokumentieren. Ein besonderer Fokus liegt auf den molekularen Biomarkertestungen vor Beginn der ersten Behandlungslinie. Die Daten sollen verwendet werden, um den aktuellen Behandlungsstandard festzustellen und Empfehlungen in Hinsicht auf Themenfeldern zu entwickeln, die verbessert werden können.

Da es sich bei dem CRISP-Register um ein in Deutschland implementiertes Register handelt, welches die therapeutischen Daten nationaler Patienten umfasst und dessen Patienten im Ermessen der in Deutschland tätigen Ärzte behandelt werden, spiegelt dieses und die für diese Nutzenbewertung herangezogene CRISP-Kohorte die deutsche Behandlungsrealität wider. Das Register lässt sich somit nicht nur auf die deutsche Versorgungsrealität übertragen, sondern es bildet die deutsche Versorgungsrealität für Patienten mit NSCLC ab. In der in dieser Nutzenbewertung präsentierten CRISP-Kohorte wird die Versorgungsrealität von Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins in Deutschland gezeigt.

NGM

Das Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs wurde 2010 durch eine Kooperation der Uniklinik Köln (UHC) mit über 300 regionalen Partnern aus lokalen Krankenhäusern und niedergelassenen Praxen gegründet. Es handelt sich um eine Forschungsplattform, die alle relevanten Daten inklusive molekularer Testung und Outcomes von Patienten mit NSCLC (Stadium III-IV) erfasst. NGM ist auf molekulare Diagnostik spezialisiert und erfasst Versorgungsdaten von Patienten aus Patientenakten und Arztbriefen in einer Datenbank. Die NGM-Versorgungsdaten werden für klinische Forschung genutzt. Ziel ist es, personalisierte Therapien für alle Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom in der klinischen Regelversorgung zu verankern. Durch die erhobenen Daten konnte zum Beispiel eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Verbesserung der Patientenversorgung und der Entwicklung neuer Therapieansätze gezeigt werden (144).

Da es sich bei NGM um eine in Deutschland implementierte Forschungsplattform handelt, welche die therapeutischen Daten nationaler Patienten umfasst und dessen Patienten im Ermessen der in Deutschland tätigen Ärzte behandelt werden, spiegelt dieses und die für diese Nutzenbewertung herangezogene NGM-Kohorte die deutsche Behandlungsrealität wider. Die Forschungsplattform lässt sich somit nicht nur auf die deutsche Versorgungsrealität übertragen, sondern es bildet die deutsche Versorgungsrealität für Patienten mit NSCLC ab. In der in dieser Nutzenbewertung präsentierten NGM-Kohorte wird die Versorgungsrealität von Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins in Deutschland gezeigt.

Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS mit CRISP und NGM

Bei der Phase-1-Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine multizentrische, nicht-vergleichende, „first in human“, Open-Label Dosisescalations- sowie Signalfindungsstudie zu Amivantamab Monotherapie in Patienten mit NSCLC. Eine detaillierte Betrachtung der Charakteristika der Efficacy- sowie Safety-Population lässt sich dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 Studienpopulation entnehmen, in welchem die demographischen und krankheits-spezifischen Charakteristika zur Baseline abgebildet sind. Die Vergleichbarkeit der Studienpopulation der Studie CHRYSALIS und den identifizierten Quellen des deutschen Versorgungskontextes kann dem Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den Analysesets der CRISP- und NGM-Kohorten entnommen werden, welcher im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.6 Gegenüberstellung der Einzelstudien abgebildet ist. Hierbei wird ersichtlich, dass sich die demographischen Daten und Charakteristika teilweise unterscheiden, in der Gesamtschau jedoch vergleichbar sind.

Einzelne Unterschiede sind dabei möglicherweise auf kleine Fallzahlen zurückzuführen. Das Charakteristikum Abstammung der Studienpopulation kann aufgrund des klinischen Studiendesigns der Studie CHRYSALIS detailliert angegeben werden, wohingegen es für die versorgungsnahen Daten nicht zur Verfügung steht. Die Abstammung wird weder im CRISP-Register noch in der Forschungsplattform NGM erhoben und kann nachträglich auch nicht erhoben werden. In der Studie CHRYSALIS sind zum dritten Datenschnitt (März 2021) in der Analysepopulation N=114 Patienten 36,3% „weißer“, 2,4% „schwarzer“ und 53,2% „asiatischer“ Abstammung enthalten. Für 8,1% der Patienten liegen keine Angaben zu ihrer Abstammung vor. In der Safety-Population N=153 sind 29,4% Studienteilnehmer „weißer“, 2% „schwarzer“ und 62,1% „asiatischer“ Abstammung, während für 6,5% keine Angaben vorliegen. Aus der Betrachtung der Subgruppen für das *Gesamtüberleben* zum dritten Datenschnitt für das *Gesamtüberleben* geht hervor, dass Studienteilnehmer der Studie CHRYSALIS mit nicht-asiatischer Abstammung ein vergleichbares medianes Überleben aufweisen wie Studienteilnehmer asiatischer Abstammung. Hieraus lassen sich ebenfalls keine einflussnehmenden Effekte der Verteilung der Abstammung der Studienpopulation der Studie CHRYSALIS ableiten. Daher kann eine hinreichende Relevanz der Analyse für den deutschen Versorgungskontext angenommen werden.

4.3.2.3.2.2 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 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel CHRYSALIS

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Die Studie CHRYSALIS ist eine nicht-vergleichende, offene Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial des relativen Behandlungseffekts treffen.

Tabelle 4-61: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel CRISP

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Beim CRISP-Register handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial des relativen Behandlungseffekts treffen.

Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel NGM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Bei der Forschungsplattform NGM handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial des relativen Behandlungseffekts treffen.

Tabelle 4-63: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vergleich zwischen CHRYSALIS, CRISP, NGM und gepoolt CRISP/NGM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	n.a.	n.a.	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Vergleich der Studie CHRYSALIS mit versorgungsnahen Daten aus CRISP und NGM ist nicht-randomisiert. Weder die Patienten noch behandelnde Personen sind verblindet. Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

4.3.2.3.3 Methodik des Vergleiches

Im Folgenden wird die Methodik der vergleichenden Analysen mit Individualdaten zwischen der Studie CHRYSALIS und den Kohorten aus dem CRISP-Register (CRISP-Kohorte), der NGM Forschungsplattform (NGM-Kohorte) sowie einer gepoolten Auswertung beider Kohorten präsentiert. Die Ergebnisse dieser Vergleiche werden zur Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit (abhängig von der Datenverfügbarkeit) von Amivantamab bei Patienten mit NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie herangezogen. Die Daten des CRISP-Registers und der NGM Forschungsplattform und die daraus abgeleiteten Analysesets werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 im Detail beschrieben. Als Studienprotokoll für die Analysen fungieren jeweils die Synopse zu CRISP und NGM (124, 151). In diesen wird für die genaue Ausgestaltung der Analysen auf den SAP des Vergleichs verwiesen (153).

Methodik der Registerstudien

Für den naiven Vergleich (d.h. ohne Berücksichtigung potenzieller Störgrößen in der Analyse) zwischen der Studie CHRYSALIS und den jeweiligen Daten des CRISP-Registers bzw. der NGM Forschungsplattform werden Effektschätzer mit 95% KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird das mediane Gesamtüberleben mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Es wird ein Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert mittels eines Cox Proportional Hazard Modells mit der Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variable im Modell berechnet. Die Auswertungen für alle Ereigniszeitanalysen erfolgt analog zur Auswertung für das *Gesamtüberleben*. Für die binären Endpunkte werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Außer dem naiven Vergleich werden Methoden verwendet, die es erlauben, für potenzielle Störgrößen (Confounder) in der Analyse zu adjustieren. Bei diesen Störgrößen (Confoundern) handelt es sich um die im Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1 identifizierten Variablen Alter, Anzahl vorheriger Behandlungslinien und Gehirnetastasen. Die Methoden zur Adjustierung von Störgrößen sowie geeignete Sensitivitätsanalysen entsprechen den Anforderungen der „Guideline on registry-based studies“ der EMA. Diese „Guideline on registry-based studies“ wurde veröffentlicht, um Empfehlungen zu wichtigen methodischen Aspekten zu geben, die spezifisch für die Verwendung von Patientenregistern relevant sind. Dabei wurden eine Vielzahl an Anforderungen der Planung einer Registerstudie und des Studienprotokolls sowie der Patientenpopulation und Datenqualität und -analyse umgesetzt (143).

Zum einen wird hierfür die Propensity Score (PS)-Methode verwendet. Der PS für einen Studienteilnehmer ist abgeleitet von der Wahrscheinlichkeit dieses Studienteilnehmers, zum Behandlungsarm bzw. zum Kontrollarm zu gehören. Die Wahrscheinlichkeit wird abhängig von den zur Verfügung stehenden Kovariablen (siehe nächsten Abschnitt) für jeden Studienteilnehmer mittels logistischer Regression geschätzt.

Nach der Berechnung der PS werden diese verwendet, um einen adjustierten Behandlungseffekt zu schätzen. Für die vorliegenden Analysen wird ein IPW-Ansatz (Inverse Probability Weighting) eingesetzt, bei dem jede Beobachtung, d.h. jeder eingeschlossene Patient, anhand seines PS gewichtet wird. Auf diese Weise wird eine Pseudopopulation generiert, die ein nahezu perfektes Gleichgewicht bezüglich der Kovariablen zwischen den Behandlungsgruppen erzielt (9, 154). Die Schätzung des Behandlungseffektes erfolgt dann in der gewichteten Population mittels eines Regressionsmodells, das nur eine Variable für den Behandlungseffekt enthält. Da von einzelnen Patienten mehrere Therapielinien in die Auswertung einfließen können, wird für die Schätzung der Kovarianz-Matrix eine robuste „Sandwich-Methode“ verwendet (PHREG Option COVS). Hierdurch werden die korrelierten Beobachtungen in der Analyse berücksichtigt. Dies führt zu einer konservativen Schätzung von Standardfehlern und 95%-Konfidenzintervallen (155). Zur Überprüfung der Validität des IPW Ansatzes werden diagnostische Plots der PS verwendet (9, 154).

Abhängig von der Fragestellung können mithilfe der IPW-Methoden unterschiedliche Arten von Behandlungseffekten geschätzt werden. Der durchschnittliche Behandlungseffekt (ATE) schätzt dabei den Behandlungseffekt in der gesamten Patientenpopulation und entspricht dem Behandlungseffekt, der in randomisierten Studien geschätzt wird. Es existieren verschiedene Variationen des ATE wie z.B. der durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT) (154). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ATT genutzt und somit Patienten im Kontrollarm mittels der PS gewichtet während Daten im Interventionsarm mit 1 gewichtet werden (154).

Für die Verwendung von Propensity Scores sind die Positivität, Überlappung und Balanciertheit der Patientengruppen wichtige Kriterien (9, 154). Diese werden für den mit Propensity Score Methoden durchgeführten Vergleich durch diagnostische Graphen in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Als weiteren methodischen Ansatz zur Adjustierung von Störgrößen wird eine multivariable Regression durchgeführt. Bei diesem Ansatz kann ein Set von Variablen (z.B. potenzielle Confounder und der interessierende Effekt) zusammen in einem Regressionsmodell berücksichtigt werden (Cox Regression für Ereigniszeitanalysen, logistische Regression für binäre Endpunkte). Faktoren können einzeln oder gemeinsam in einem Modell verwendet werden. Hierbei soll für die in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1 beschriebenen identifizierten relevanten Confounder adjustiert werden. Die Anzahl an Confoundern, für die im Modell adjustiert werden kann, hängt von der Anzahl der Ereignisse in den jeweiligen Behandlungsarmen ab (156, 157). Daraus abgeleitet werden für Analysen mit Ereigniszahlen unter zehn Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Adjustierungen vorgenommen und ausschließlich eine naive Auswertung präsentiert.

Die Analysen wurden mit SAS Version 9.4 durchgeführt. Verwendeter Code wurde im Modul 5 hinterlegt.

Analyse von Behandlungslinien

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population umfasst Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins Mutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Damit umfasst das Anwendungsgebiet sowohl Patienten der zweiten als auch Patienten weiterer nachfolgender Linien. In die Studie CHRYSALIS wurden Patienten in unterschiedlichen Linien eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2). Das Indexdatum ist jeweils der Start jeglicher Therapie zum Zeitpunkt, zu welchem die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden. Patienten in der Versorgungsrealität können diese Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Deshalb werden folgende Analysen durchgeführt

- Um einen möglichst wenig verzerrten Vergleich in dieser Situation zu ermöglichen, schlagen Hernan et al. für die Analyse vor, Patienten, die mehrmals eingeschlossen werden könnten, jeweils mit mehreren Behandlungslinien einzuschließen (147-149). Dieses Vorgehen wird für die Analyse im vorliegenden Nutzendossier angewendet und präsentiert. Dadurch wird, im Gegensatz zu anderen Vorgehensweisen, in denen beispielsweise nur die letzte eingeschlossene Linie betrachtet wird, eine möglichst wenig verzerrte Darstellung erzielt. Das Indexdatum ist definiert als das Startdatum für die kontinuierlichen Endpunkte (z.B. OS und PFS) und als Startdatum, um die Gesamtansprechraten zu ermitteln. Die Baseline-Charakteristika sind definiert als die nächsten nicht fehlenden Werte vor oder kurz nach dem Indexdatum.

Der Ansatz von Hernan et al. wird als derjenige eingeschätzt, der die am wenigsten verzerrten Ergebnisse zeigt. Er wurde bereits in vergleichbaren komparativen Analysen eingesetzt (147-149).

Folgender Ansatz wird zusätzlich als unterstützende Evidenz im Zuge einer Sensitivitätsanalyse präsentiert, um auch eine Analyse auf Patientenebene und zugleich die Robustheit der Ergebnisse zu demonstrieren:

- Jeder Patient der Vergleichskohorte wird nur einmal in die Analyse eingeschlossen.
 - Nur die erste Linie jedes Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, wird in die Analyse eingeschlossen
 - Nur die letzte Linie jedes Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, wird in die Analyse eingeschlossen

4.3.2.3.2.3.1 Confounderanalyse

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde eine Confounderanalyse zur Identifizierung relevanter Störgrößen durchgeführt, die das *Gesamtüberleben* der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) betrachtet. Entsprechend den Anforderungen des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG aus dem Jahr 2020 wurde eine SLR zur Identifizierung potenzieller Störgrößen durchgeführt. Die identifizierten Störgrößen wurden durch Experteninterviews ergänzt und validiert. Zudem wurden die kausalen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Störgrößen untersucht und in einem kausalen gerichteten azyklischen Graphen dargestellt. Durch die graphische Darstellung wurden relevante Störgrößen identifiziert, die nachfolgend zur Adjustierung im Propensity-Score-Matching und zur multivariablen Regression verwendet wurden.

Hintergrund und Rationale

Im Rapid Report beschreibt das IQWiG folgende Anforderungen an die Auswertung von Studien ohne Randomisierung: „Bei Studien ohne Randomisierung ist die für einen fairen Vergleich notwendige Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen in der Regel nicht gegeben. Gruppenunterschiede in möglichen Confoundern, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, müssen daher bei der Schätzung von Effekten berücksichtigt werden“ (9). Bei der Verknüpfung und Nutzung klinischer Studiendaten mit versorgungsnahen Daten (Real World Evidence, RWE) zeigen sich methodische Unsicherheiten. Bei extern kontrollierten Studien ohne Randomisierung ist die notwendige Strukturgleichheit der vergleichenden Gruppen zunächst als nicht gegeben anzusehen (158). Dies führt dazu, dass die Ergebnisse verzerrt sein können (9). Daher muss der Effekt im Hinblick auf potenzielle Störgrößen ausgeglichen werden, um die Vergleichbarkeit der Studiengruppen zu erhöhen. Sogenannte Confounder stellen z.B. Störgrößen dar, die sowohl mit den Endpunkten als auch mit der Exposition in Beziehung stehen und die Analyseergebnisse entsprechend verzerren können (9). Um möglichst unverzerrte Ergebnisse auf der Grundlage von versorgungsnahen Daten zu generieren, kann für mögliche Störgrößen in der Analyse der Daten kontrolliert werden. Eine der wichtigsten Herausforderungen ist es, nicht nur die relevanten Störgrößen zu identifizieren, sondern auch die kausalen Zusammenhänge der Variablen zu kennen. Da sich Störgrößen gegenseitig beeinflussen können, bedeutet die Identifikation einer Störgröße nicht automatisch, dass für diese in einer Analyse kontrolliert werden muss (159, 160).

Als theoretische Grundlage der folgenden Confounderanalyse dient der Rapid Report mit den Anforderungen der Identifizierung aller relevanten Störgrößen und Darstellung der kausalen Zusammenhänge. Der Fokus des Reports liegt auf der Einbeziehung nicht-randomisierter Daten in die Nutzenbewertung sowie der Eignungsbewertung von Konzepten zur Generierung und Auswertung versorgungsnaher Daten. Dabei werden die Kriterien für die Qualität, die Anforderungen an die Methodik und Berichterstattung als auch die Aufbereitung sowie die statistische Datenauswertung thematisiert. Daraus ergeben sich in der Auswertung einige Anforderungen an den zu erhebenden Datensatz. Dazu gehören die Präspezifizierung und die systematische Identifizierung aller relevanten Störgrößen bei der Datenerhebung (z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur und Einbindung von Fachexperten). Um die kausale Konstellation der Störgrößen zu identifizieren, wird auf die Notwendigkeit der Darstellung von kausalen Zusammenhängen zwischen den potenziellen Störgrößen hingewiesen. Es wird vorgeschlagen, ein kausales Modell, z. B. mithilfe kausaler Graphen, zu beschreiben und die Annahmen darzustellen (9).

4.3.2.3.2.3.1.1 Analyse der Störgrößen

Es erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation potenzieller Störgrößen mit Auswirkungen auf das *Gesamtüberleben* und die Lebensqualität von Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Es wurden drei separate systematische Suchen jeweils in den Datenbanken Embase und MEDLINE nach klinischen Leitlinien, systematischen Reviews (SRs) und Beobachtungsstudien in englischer Sprache durchgeführt, die gemäß dem PICO-Schema aufgebaut waren. Alle Suchstrategien schlossen im ersten Schritt Begriffe für "Lungenkarzinom", "EGFR", als patientenrelevante Endpunkte "Überleben" oder "Lebensqualität" und jeweils entsprechende Synonyme zur Identifizierung der relevanten Störgrößen ein. Diese wurden mit Begriffen zum Studiendesign kombiniert. Dabei wurden randomisierte, interventionelle Studien systematisch ausgeschlossen (vgl. Anhang 4-I). Außerdem wurden bei der Suche alle EGFR-Mutationen eingeschlossen, da die verfügbare Literatur speziell für Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins-Mutation sehr begrenzt ist.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zu den Störgrößen für den Endpunkt Lebensqualität sowie der dazugehörige kausale gerichtete azyklische Graph werden im Folgenden nicht dargestellt, weil keine vergleichenden Analysen durchgeführt wurden.

Für die Selektion der Publikationen der SLR wurde eine Variable als eine Störgröße definiert, wenn sie mindestens in einer der eingeschlossenen Studien statistisch signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war, unabhängig von der Stichprobengröße der Studie, der Effektgröße oder der Unsicherheit der Ergebnisse. Um die kausalen Zusammenhänge zwischen den potenziellen Störgrößen ausreichend zu begründen, wurde im zweiten Schritt eine fokussierte Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Publikationen in der Datenbank PubMed durchgeführt. Eine fokussierte Literaturrecherche wurde durchgeführt, um ein systematisches und transparentes Vorgehen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 8.2 im Methodenpapier 6.0 des IQWiG) (16).

In Anhang 4-I sind die detaillierten Suchstrategien für die Datenbanken dokumentiert.

4.3.2.3.2.3.1.2 Validierung Experteninterviews

Da es nur wenige Informationen über potenzielle Einflussfaktoren auf die Behandlungseffekte speziell bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR Exon-20-ins-mutiertem NSCLC gibt, wurden die systematische und fokussierte Literaturrecherche zunächst breiter gefasst. Die identifizierten Störgrößen wurden von fünf deutschen medizinischen Experten auf dem Gebiet des NSCLC für die Zielpopulation (fortgeschrittene NSCLC Patienten mit EGFR Exon-20-ins, deren Krankheit während oder nach Versagen einer platinbasierten Therapie fortgeschritten ist) qualitativ bewertet. Alle Experten sind auf die Behandlung von Lungenkarzinomen spezialisiert und daher mit dem deutschen Gesundheitsversorgungskontext vertraut. Dabei wurden explizit Experten gewählt, welche die Störgrößen speziell für die Zielpopulation NSCLC Patienten mit EGFR Exon-20-ins bewerten können. Die halbstrukturierten Einzelexperteninterviews wurden in Form von Telefonaten durchgeführt. Die Experten wurden gebeten, aufgrund ihrer Erfahrung die Effektrichtung, -sicherheit und -größe für jede aufgeführte Variable einzuschätzen (161).

4.3.2.3.2.3.1.3 Selektion relevanter Studien

Bei der SLR zu den potenziellen Störgrößen wurden 2.983 Treffer identifiziert, darunter 1.584 Beobachtungsstudien, 146 klinische Leitlinien und 82 systematische Reviews. Die Volltexte von 420 Datensätzen wurden gescreent, um ihre Relevanz für die Überprüfung zu bestimmen. Letztendlich erfüllten 61 Publikationen die vordefinierten Einschlusskriterien. Die einzelnen Schritte zur Identifizierung relevanter Studien und die jeweiligen Ausschlussgründe nach dem PRISMA-Flussdiagramm sind in Anhang 4-I dargestellt.

Für die Beurteilung der kausalen Zusammenhänge zwischen den Störgrößen wurden durch die fokussierte Literaturrecherche insgesamt 182 Studien eingeschlossen. Der Publikationszeitraum wurde erweitert auf die Spanne von 2000 bis 2021, sodass auch spezielle, selten untersuchte Zusammenhänge zwischen den Störgrößen identifiziert werden können. Eine Übersicht der Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die beiden Endpunkte ist in einem separaten Dokument einsehbar (162).

Basierend auf den Ergebnissen der SLR wurden die identifizierten Variablen als potenzielle Störgrößen für das *Gesamtüberleben* zur Validierung in den Experteninterviews ausgewählt. Nach Abschluss der Befragungen wurde den potenziellen Störgrößen eine Rangfolge zugeordnet, in deren Berechnung die Sicherheit, Stärke und Relevanz der bewerteten Variablen einging. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen und der Rangfolge der Variablen umfasste die endgültige Liste der potenziellen Störgrößen für das *Gesamtüberleben* die folgenden Variablen (von der größten bis zur geringsten Relevanz): ECOG-Status, Anzahl der Behandlungslinien, Anzahl der vorhandenen Metastasen insgesamt unabhängig der Lokalisation, Gehirnmetastasen im speziellen, Alter, Asiatische Abstammung, BMI, die EGFR-Ko-Mutation TP53, Baseline-Anämie, Rauchen, Krankheitsstadium, Geschlecht, Re-Biopsie, der PD-L1-Status, Prognostischer Score, Leber- und Niereninsuffizienz (161).

4.3.2.3.2.3.1.4 Darstellung eines kausalen gerichteten azyklischen Graphen (DAG)

Um möglichst unverzerrte Ergebnisse auf der Grundlage von versorgungsnahen Daten zu generieren, ist es ein methodisch adäquates Vorgehen für mögliche Störgrößen im Analyseschritt zu kontrollieren. Zur Ableitung möglicher Analysestrategien können mithilfe eines kausalen gerichteten azyklischen Graphen (DAG) bedeutsame, abhängige Störgrößen identifiziert werden (163). Die Theorie bezieht sich zentral darauf, dass kausale Auswirkungen über die Beziehungen von Ko- und Analysevariablen einfach und transparent in einem Graphen angezeigt werden, sodass kausale Annahmen visuell darstellbar sind (164, 165). Sie sind besonders hilfreich bei der Abgrenzung und dem Verständnis von Störgrößen und potenziellen Ursachen für Verzerrungen in Expositions-Outcome-Beziehungen (166). DAGs bestehen aus Knoten, die als Variablen gekennzeichnet sind. Einzelne Pfeile verbinden die Knoten, um die Richtung der kausalen Beziehungen zwischen Variablen anzuzeigen (167). Die Pfeile stehen für einen direkten Effekt und stellen eine kausale Beziehung dar. Dabei zeigen sie lediglich die Existenz nicht die Stärke der Beziehung an (168, 169).

Variablen ohne direkten Kausalzusammenhang bleiben unverbunden (170). Die in DAGs dargestellten Kausalzusammenhänge sind qualitativ und nicht parametrisch (167).

Für die Darstellung von kausalen Graphen wurde die webbasierte Software DAGitty verwendet, die zum Zeichnen und Analysieren von Kausaldiagrammen und kausalen gerichteten azyklischen Graphen (DAGs) geeignet ist. Die Software kann online unter dagitty.net ausgeführt werden (171). Der Zweck von DAGitty ist es, durch die Entwicklung von Identifikationsstrategien kausale und verzerrte Pfade im DAG erkennbar zu machen und daraus überprüfbare Implikationen zur Adjustierung potenzieller Störgrößen abzuleiten (163).

Ausgehend von einem gegebenen kausalen Graphen kann DAGitty ein sogenanntes minimal ausreichendes Adjustierungssets berechnen. Ein Adjustierungsset ist eine Liste von Variablen, die so zusammengestellt ist, dass die Adjustierung die Verzerrung bei der Schätzung des kausalen Effekts der Exposition auf das Outcome minimiert. In einem Adjustierungsset sind daher nicht alle möglichen Variablen des Graphen enthalten, sondern nur diejenigen, die tatsächlich den kausalen Effekt verzerren durch weitere kausale Zusammenhänge mit anderen Variablen. Eine Hinzunahme weiterer Variablen zur Adjustierung würde ggf. die Effektschätzung sogar weiter verzerren und die Genauigkeit des statistischen Modells verringern, sodass nur die identifizierten Variablen im minimal ausreichenden Set eine optimale Konstellation darstellen (164).

Für die Erstellung des kausalen gerichteten azyklischen Graphen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wurden die 17 identifizierten potenziellen Störgrößen verwendet, um die Verzerrung der medikamentösen Behandlung mit Amivantamab als Exposition und dem Gesamtüberleben als Outcome zu minimieren. Es wurden insgesamt 171 mögliche Zusammenhänge untersucht. Um auf einen kausalen Zusammenhang zu schließen, musste in den Studien ein signifikanter p-Wert ($\leq 0,05$) zwischen den jeweiligen Störgrößen gegeben sein. In Anhang 4-I sind alle möglichen Zusammenhänge unter Angabe der untersuchten Störgröße, kausaler Richtung und gefundener Literatur dokumentiert. Unter der Spalte „Annahme“ sind die Zusammenhänge gekennzeichnet, bei denen sowohl signifikante als auch nicht signifikante Ergebnisse in den gefundenen Studien identifiziert wurden. Die Annahme für oder gegen einen kausalen Zusammenhang wird auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien, der Aktualität, der Studiengröße sowie des Evidenzlevels nach den OCEBM Levels of Evidence Version 2 mit 5 Evidenzstufen getroffen (172). Zudem wurden die identifizierten kausalen Zusammenhänge von einem der oben genannten fünf deutschen medizinischen Experten auf dem Gebiet des NSCLC zusätzlich für die Zielpopulation qualitativ bewertet und validiert.

In Abbildung 4-10 ist der kausale gerichtete azyklische Graph für den Endpunkt *Gesamtüberleben* mit dem konsolidierten Ergebnis der SLR und der Expertenvalidierung dargestellt. Die Variable Geschlecht wurde im ersten Schritt als relevante Störgröße identifiziert, jedoch wurden durch die Konsolidierungen von SLR und Expertenvalidierung keine kausalen Zusammenhänge erkenntlich, sodass die Variable im kausalen Graphen unverbunden bleibt.

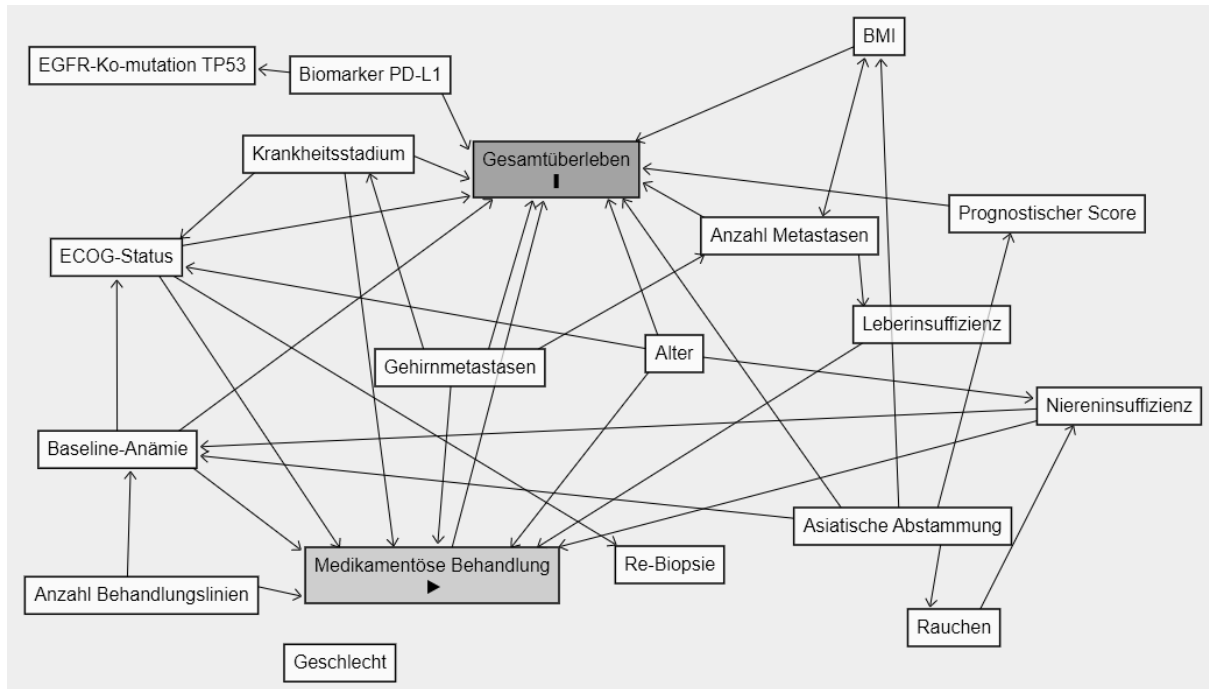


Abbildung 4-10: Darstellung eines kausalen gerichteten azyklischen Graphen (Gesamtüberleben)

BMI: Body-Mass-Index (Körpermasseindex), PD-L1: Programmed cell Death protein 1, TP53: Tumor Protein 53

In Tabelle 4-64 sind vier verschiedene Adjustierungssets für den Endpunkt *Gesamtüberleben* dargestellt, die von DAGitty anhand des in Abbildung 4-10 gezeigten kausalen Graphen berechnet wurden. Jedes dieser Sets ist dabei minimal ausreichend und kann unabhängig von den anderen Sets zur Adjustierung gewählt werden.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der finalen minimal ausreichenden Adjustierungssets (Gesamtüberleben)

Nr.	Minimal ausreichende Adjustierungssets: Gesamtüberleben
1	Alter, Anzahl Metastasen, Anzahl Behandlungslinien, Baseline-Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Krankheitsstadium, Niereninsuffizienz
2	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Abstammung, Baseline-Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Krankheitsstadium
3	Alter, Anzahl Behandlungslinien, Baseline-Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz
4	Alter, Asiatische Abstammung, Baseline-Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz

Für die Adjustierung der in der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführten Vergleiche der Studie CHRYSALIS mit Daten aus dem Versorgungsalltag für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wurden die Confounder Alter, Anzahl Behandlungslinien, und Gehirnmetastasen verwendet (Set Nr. 3). Diese ergeben sich aus der zuvor dargestellten Confounderanalyse und Betrachtung und Analyse der kausalen Zusammenhänge der identifizierten Störgrößen. Durch eine Restriktion der Confounder Baseline-Anämie, ECOG-Status, Krankheitsstadium sowie Leber- und Niereninsuffizienz, auf der Grundlage der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS, weisen die Patienten für diese Variablen bereits homogene Merkmale auf. Eine Restriktion von möglichen Störgrößen wird ebenfalls als adäquate Kontrolle von Confoundern angesehen (173). Es wurden nur Patienten in die Studie CHRYSALIS aufgenommen, die keine unkontrollierten Komorbiditäten wie Leber- oder Niereninsuffizienzen aufwiesen. Ebenso waren Patienten mit unkontrollierten interkurrenten Erkrankungen, die die Organ- und Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, von der Studie ausgeschlossen. Da nur Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Studie untersucht wurden, sind alle Patienten in Erkrankungsstadium IIIB und IV, sodass sich eine homogene Verteilung dieser Baseline-Charakteristika zeigt. In die Studie wurden außerdem nur Patienten eingeschlossen, die für eine Chemotherapie geeignet waren (ECOG-Status von 0 oder 1). Damit sind die Patienten im Hinblick auf ihren funktionellen Status als ähnlich einzuschätzen.

Durch die SLR und die Experteninterviews wurden relevante Störgrößen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* identifiziert. Durch die Darstellung der kausalen Zusammenhänge im kausalen gerichteten, azyklischen Graphen wurden verschiedene Adjustierungsset erkannt, die alle in sich minimal ausreichend sind, um die Verzerrung in der Schätzung des Endpunkts *Gesamtüberleben* zu verringern. Die Störgrößen Alter, Anzahl vorheriger Behandlungslinien, und Gehirnmetastasen werden nachfolgend für die Adjustierung des Vergleiches der Individualdaten verwendet.

4.3.2.3.2.3.2 Aggregation der Daten

Die einzelnen Datenbanken können bei ausreichender Homogenität aggregiert („gepoolt“) werden, somit kann zusätzlich zum indirekten Vergleich der CHRYSALIS Daten gegen Daten der einzelnen Register ein Vergleich gegen die aggregierten („gepoolten“) Daten durchgeführt werden. Um die Heterogenität der Datenquellen auf Endpunktebene zu prüfen, werden Forest-Plots verwendet, sowie das I^2 -Maß und der p-Wert eines Cochran's Q-Test über die Effektschätzer der Einzelvergleiche. Die gepoolte Analyse kann methodisch analog zu den einzelnen Vergleichen durchgeführt werden. Da die gepoolte Analyse alle vorhandenen Informationen vereint, wird diese, sofern sie durchführbar ist, als Hauptanalyse betrachtet.

4.3.2.3.2.3.3 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen zur Einzeldarstellung der Studie CHRYSALIS sind in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Sensitivitätsanalysen zur CHRYSALIS Population

Die Hauptanalyse bezieht sich auf die N=114 Patienten der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021), welche im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 detailliert beschrieben ist. Ergänzend erfolgt die Sensitivitätsanalyse für N=124 Patienten (Explorative-Population) zum dritten Datenschnitt (März 2021) für den Endpunkt *Gesamtüberleben*. Hierbei handelt es sich um den Einschluss von Patienten, welche nach dem 04. Juni 2020 in die Studie CHRYSALIS eingeschlossen worden sind. Nähere Details können dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 entnommen werden.

Ebenfalls ergänzend dargestellt wird die Studienpopulation von N=114 Patienten zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) für den Endpunkt *Gesamtüberleben*. Die beiden Sensitivitätsanalysen zur Studienpopulation der Studie CHRYSALIS für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sollen die Robustheit der Ergebnisse und Stärke des Effektes deutlich machen.

Sensitivitätsanalysen zum Analyseset Gepoolt CRISP/NGM

Als Sensitivitätsanalysen für den Vergleich der Studie CHRYSALIS mit CRISP/NGM werden, zusätzlich zur Analyse mit allen Behandlungslinien, in den Analysesets der präsentierten Register auch Analysen ausschließlich für die erste oder letzte qualifizierende Behandlungslinie durchgeführt. Dieser Ansatz stellt damit Analysen auf Patientenebene dar und wird zusätzlich als unterstützende Evidenz im Zuge einer Sensitivitätsanalyse herangezogen, weitere Details können dem Abschnitt 4.3.2.3.2.3 entnommen werden.

Als weitere Sensitivitätsanalyse werden verschiedene Analysesets der des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM zur Analyse herangezogen. Der ECOG-Status kann bei Patienten in Registern unvollständig dokumentiert sein. Für Behandlungslinien mit einem nicht dokumentierten ECOG-Status wird geprüft, ob dieser angenommen werden kann. Wenn Patienten in der entsprechenden Behandlungslinien eine Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed erhalten haben, wird angenommen, dass dieser Wert 0 oder 1 beträgt, da aus medizinischen und formellen Gründen ein ECOG-Status von 0 oder 1 zugrunde liegen sollte. Als Hauptanalyse werden alle Behandlungslinien herangezogen, bei denen der ECOG-Status von 0 oder 1 sicher dokumentiert ist oder angenommen werden kann.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wird außerdem die Analyse mit den Behandlungslinien gezeigt, welche ausschließlich einen dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 aufweisen. Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status, der nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entspricht (ECOG-Status ≥ 2), werden entsprechend dem beschriebenen Vorgehen in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.5 aus der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4-65: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalyse

Bezeichnung	Größe
<i>Sensitivitätsanalysen zur CHRYSALIS Population für den Endpunkt Gesamtüberleben</i>	
Erweiterte Efficacy-Population ^a zum dritten Datenschnitt (März 2021)	124
Efficacy-Population ^b zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020)	114
<i>Sensitivitätsanalysen zur Gepoolt CRISP/NGM Analyseset ^c</i>	
ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: <i>Erste Index-Behandlungslinie</i>	31
ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: <i>Letzte Index-Behandlungslinie</i>	31
ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm	12
ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: <i>Erste Index-Behandlungslinie</i>	11
ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: <i>Letzte Index-Behandlungslinie</i>	11
<p>a: Efficacy-Population [alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod)] sowie alle Patienten, die nach dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt).</p> <p>b: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 08. Oktober 2020 (zum 2. Datenschnitt).</p> <p>c: Die Sensitivitätsanalysen zur Gepoolt CRISP/NGM Analyseset wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Allgemeine Ansprechrate, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p>	

4.3.2.3.2.3.4 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikatoren

Entsprechend der Modulvorlage sollen für Subgruppenanalysen das Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte, soweit sinnvoll, berücksichtigt werden.

Im vorliegenden Vergleich werden deshalb folgende Subgruppen berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen (1, 2, 3)

Eine deskriptive Darstellung von Ergebnissen der Studie CHRYSALIS im Hinblick auf die Regionen erfolgt in den Abschnitten der Einzeldarstellung der Studie CHRYSALIS. Für die vergleichenden Analysen mit CRISP und NGM ist diese Art der Analyse nicht möglich, da jeweils nur deutsche Patienten und Zentren eingeschlossen werden.

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

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

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität							Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie	Tumoransprechen	Progressionsfreies Überleben	EQ-5D VAS	Patient Global Impression of Change	Patient Global Impression of Severity	NSCLC-SAQ	Unerwünschte Ereignisse
Einzeldarstellung CHRYSLIS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Einzeldarstellung CRISP	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ergänzend
Einzeldarstellung NGM	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ergänzend
Vergleich CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im Ergebnisteil des Nutzendossiers werden die Ergebnisse der Studie CHRYSLIS, sowie der Analysesets CRISP und NGM jeweils in der Einzeldarstellung und vergleichend dargestellt. Um die Lesbarkeit zu verbessern, werden in den jeweiligen Tabellen ausschließlich die Bezeichnungen „CHRYSLIS“, „CRISP“ oder „NGM“ verwendet. Das für die jeweilige Analyse benutzte Analyseset findet sich in den Fußnoten der Tabelle.

Für Ereigniszeit-Analysen erfolgt die Darstellung der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven im Abschnitt, der die vergleichenden Analysen beschreibt, sofern durchgeführt.

4.3.2.3.3.1 Prüfung der formalen Kriterien für einen Vergleich

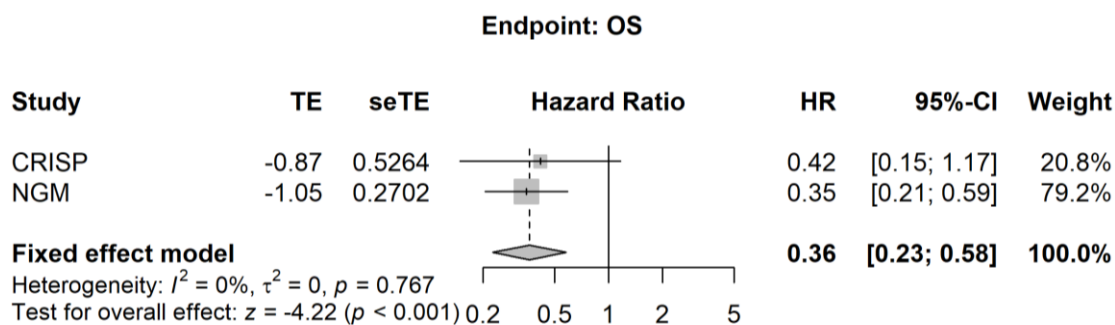
4.3.2.3.3.1.1 Prüfung der Heterogenität der Ergebnisse der Datenbanken

Gemäß der Beschreibung in 4.3.2.3.2.3.2 können die einzelnen Datenbanken bei ausreichender Homogenität aggregiert werden, so dass zusätzlich ein Vergleich der CHRYSALIS Daten gegen die aggregierten („gepoolten“) Daten von CRISP und NGM durchgeführt werden kann.

Es wurden die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien für die Definition der CRISP- und der NGM-Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung angewendet. Aus den Baseline-Charakteristika ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen. Sowohl CRISP als auch NGM bilden die deutsche Versorgungsrealität ab.

Um die Heterogenität der Datenquellen auf Endpunktebene zu prüfen, werden Forest-Plots verwendet, sowie das I^2 -Maß und der p-Wert eines Cochran's Q-Test über die Effektschätzer der CRISP und NGM Einzelvergleiche. Für den Cochran's Q-Test zeigt sich für keinen Endpunkt ein $p < 0,05$ (siehe Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14). Allerdings ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeinen Ansprechrate* ein I^2 von 51%. Dies kann durch die unterschiedliche Erfassung der Ansprechrate in CRISP und NGM erklärt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Da formal der p-Wert des Heterogenitätstests für die Ansprechrate nicht signifikant ist, wird trotzdem ein Vergleich gegen die gepoolten Daten von CRISP und NGM durchgeführt und dargestellt.

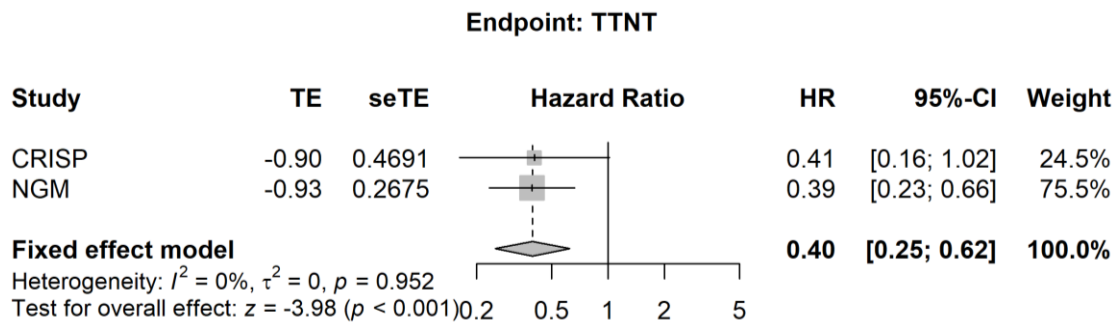
Der Vergleich der Studie CHRYSALIS gegen die gepoolten Daten wird im Folgenden für alle Endpunkte des Vergleiches als Hauptanalyse betrachtet.



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-11: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, *Gesamtüberleben* (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

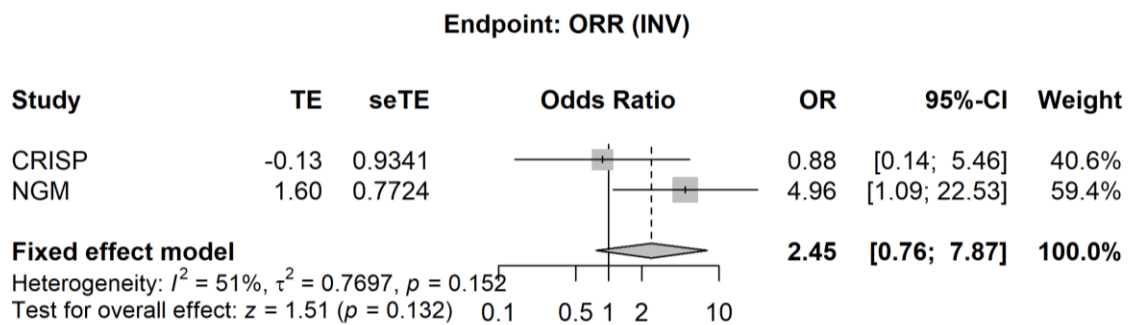
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, OS: Overall Survival, TE: Treatment Effect



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-12: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

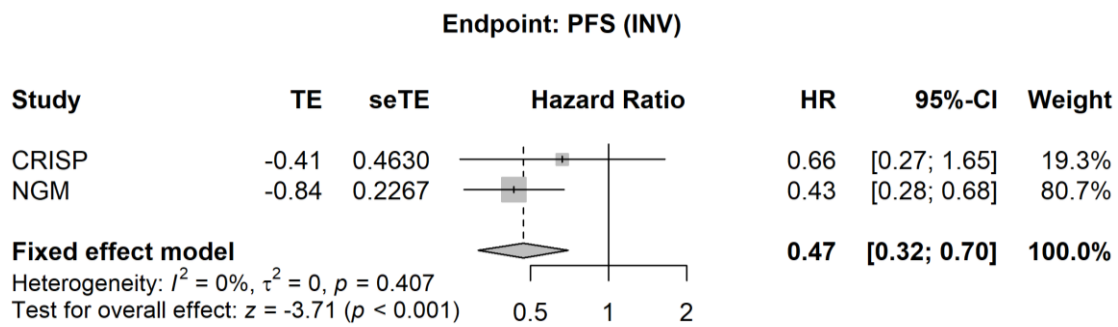
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, TE: Treatment Effect, TTNT: Time to next treatment



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-13: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, *Allgemeine Ansprechrates* (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, ORR (INV): Overall Response Rate investigator reported, TE: Treatment Effect



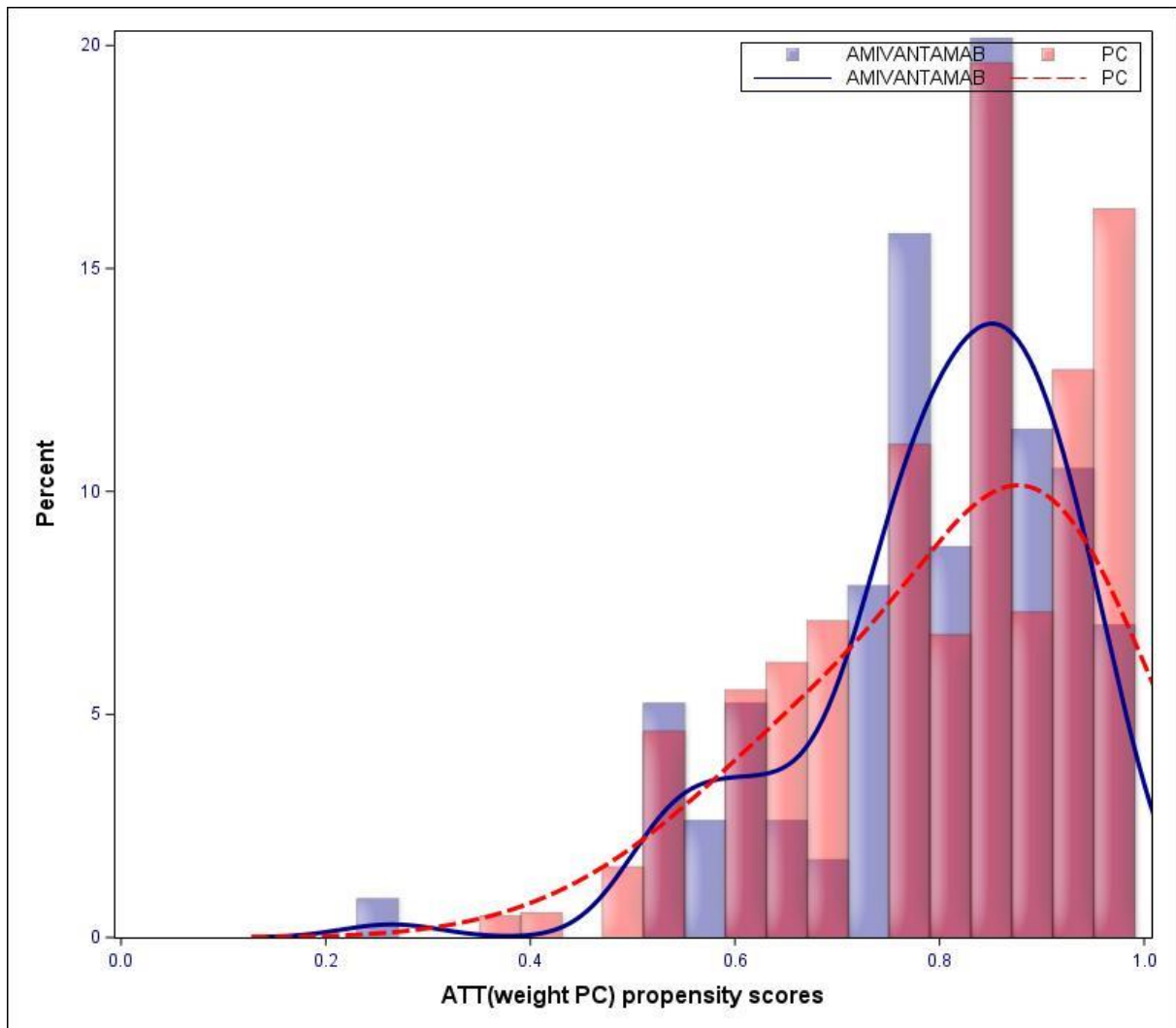
Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-14: Prüfung der Heterogenität der Effektschätzer für die CRISP und NGM Einzelvergleiche, *Progressionsfreies Überleben* (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, PFS: Progression Free Survival, TE: Treatment Effect

4.3.2.3.3.1.2 Überlappung und Balanciertheit des Vergleiches mittels Propensity Score Methoden

Gemäß der Beschreibung in Abschnitt 4.3.2.3.2.3 werden die diagnostischen Plots für die mittels Propensity Score Methode berechneten Vergleich dargestellt, um die ausreichende Überlappung und Balanciertheit zu prüfen.

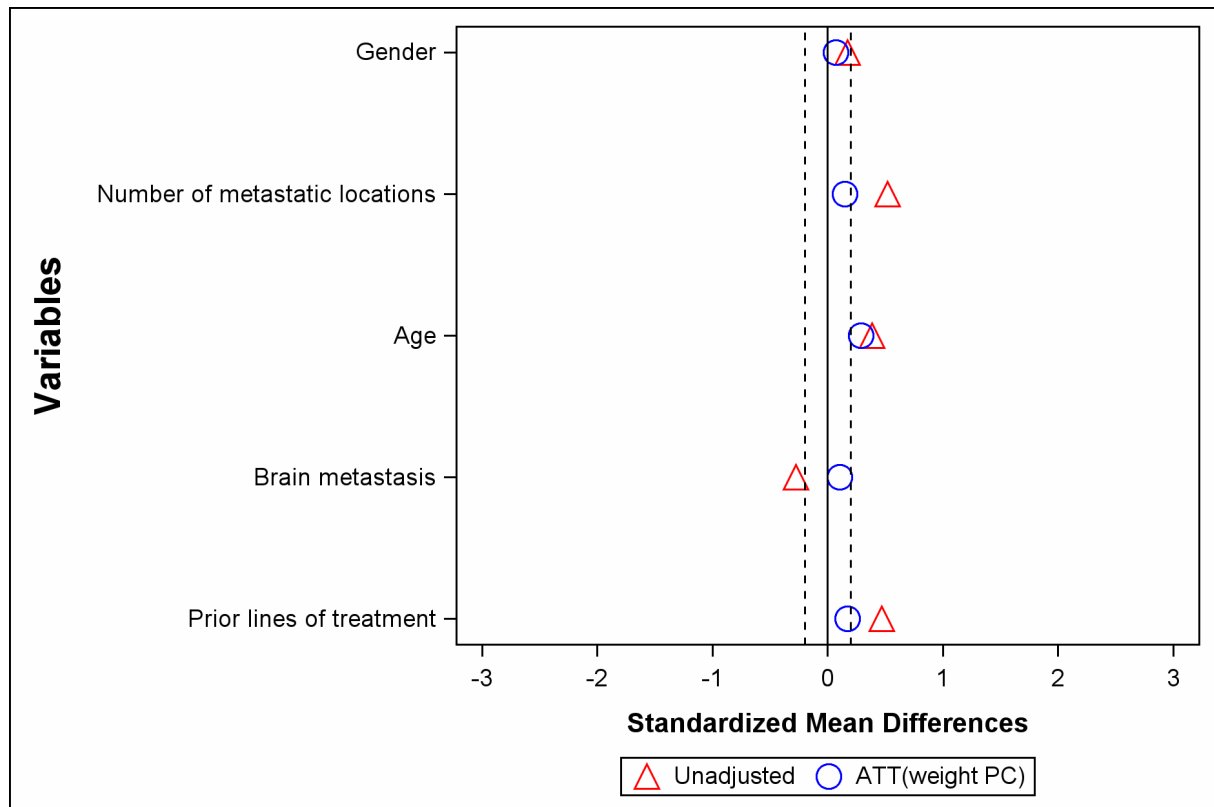


Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-15: Überlappung der Propensity Scores dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

ATT: Average treatment effect of the treated, PC: Multikomparator, zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 (Hauptanalyseset)

Es liegt eine ausreichende Überlappung vor. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Behandlungsgruppe liegt der erhaltene Propensity Score bei einem großen Teil der Patienten zwischen 0,8 und 0,9 (siehe Abbildung 4-15).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-16: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

ATT: Average treatment effect of the treated, PC: Multikomparator, zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 (Hauptanalyseset)

Die Verteilung aller Variablen in den Behandlungsgruppen gleicht sich durch die Adjustierung an, wobei die Angleichung bei der Variablen Alter am geringsten ausfällt. Es gibt keine Variablen, bei denen sich die Balanciertheit durch die Adjustierung verschlechtert. Daraus kann geschlossen werden, dass die Adjustierung in diesem Fall sinnvoll ist (siehe Abbildung 4-16).

Auf Grund der gegebenen Überlappung und der verbesserten Balanciertheit der Behandlungsgruppen durch die Adjustierung werden im Folgenden neben dem naiven Vergleich außerdem adjustierte Analysen präsentiert. Dabei werden die in Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1 beschriebenen Confounder berücksichtigt.

4.3.2.3.3.2 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSLIS	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> wird in der Studie CHRYSLIS als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p> <p>Bei der CHRYSLIS Einzeldarstellung wird das mediane Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
CRISP	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> wird in CRISP definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Indextherapie und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 27. April 2017 bis zum 30. Juni 2021.</p> <p>Bei der CRISP Einzeldarstellung wird das mediane Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
NGM	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> wird in NGM definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Indextherapie und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 20. September 2013 bis zum 08. Juli 2021.</p> <p>Bei der NGM Einzeldarstellung wird das mediane Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
Vergleich CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> wird definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studien- oder Indextherapie und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Es werden jeweils die unter CHRYSLIS, CRISP und NGM genannten Datenschnitte verwendet.</p> <p>Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSLIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet. Das mediane Gesamtüberleben mit korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven wird mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Bei der Propensity Score Matching Methode mit Berechnung des Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) wird im ersten Schritt ein Propensity Score mittels logistischer Regression berechnet. Das Hazard Ratio für den Behandlungseffekt ergibt sich dann mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Das HR für die Multivariable Regression wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden.</p>

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.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSALIS	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CRISP	n.a.	Nein	n.a.	Ja	Ja	Niedrig
NGM	n.a.	Nein	n.a.	Ja	Ja	Niedrig
Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Hoch	Nein	n.a.	Ja	Ja	Niedrig

Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *Gesamtüberleben* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wird für die Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial CRISP

Beim CRISP-Register handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Auf Endpunktebene ist die Erhebung des Endpunkts *Gesamtüberleben* in CRISP nicht verblindet. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden. Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert.

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann und weder vom Patienten noch Behandler zeitlich beeinflusst werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial NGM

Bei der Forschungsplattform NGM handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Die Erhebung des Endpunkts *Gesamtüberleben* in NGM erfolgt nicht verblindet. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden. Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert.

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann und weder vom Patienten noch Behandler zeitlich beeinflusst werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial der durchgeführten Vergleiche

Der Vergleich der Studie CHRYSALIS mit versorgungsnahen Daten aus CRISP und NGM ist nicht-randomisiert. Weder die Patienten noch behandelnde Personen sind verblindet. Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann und weder vom Patienten noch Behandler zeitlich beeinflusst werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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.

4.3.2.3.2.1 Einzeldarstellung und vergleichende Analysen zum Gesamtüberleben**CHRYSALIS**

Tabelle 4-69: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus der Studie CHRYSA LIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtüberleben		
CHRYSALIS ^c	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSA LIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht abschätzbar, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (35,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,77 Monate.

*CRISP*Tabelle 4-70: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Gesamtüberleben		
CRISP ^d	4/7 (57,1%)	12,65 [6,11; n.a.]
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021.</p> <p>b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>		

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des CRISP Hauptanalysesets 4 Ereignisse (57,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,65 Monate.

NGM

Tabelle 4-71: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Gesamtüberleben		
NGM ^d	21/27 (77,8%)	8,80 [5,49; 15,61]
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021.</p> <p>b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>		

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des NGM Hauptanalysesets 21 Ereignisse (77,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,80 Monate.

*Gepoolt CRISP/NGM*Tabelle 4-72: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Gesamtüberleben		
Gepoolt CRISP/NGM ^d	25/34 (73,5%)	12,35 [6,28; 15,61]

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.

b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.

c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.

Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin

Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des Gepoolt CRISP/NGM-Hauptanalysesets 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,35 Monate.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Gesamtüberleben* - Hauptanalyse

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Gesamtüberleben							
CHRYSALIS ^g vs. CRISP ^h	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	4/7 (57,1%)	12,65 [6,11; n.a.]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0975	n.a. ⁱ	n.a. ⁱ
CHRYSALIS ^g vs. NGM ^h	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	21/27 (77,8%)	8,80 [5,49; 15,61]	0,35 [0,21; 0,59] p=0,0001	0,42 [0,24; 0,73] p=0,0023	0,40 [0,22; 0,72] p=0,0025
CHRYSALIS ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	25/34 (73,5%)	12,35 [6,28; 15,61]	0,36 [0,22; 0,58] p<0,0001	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0014
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Das HR für den Behandlungseffekt ergibt sich mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>f: Das HR berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmetastasen, Alter).</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>i: Für Ereigniszahlen unter 10 Ereignisse werden keine Adjustierungen vorgenommen.</p>							

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

Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin

Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

CRISP

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des CRISP Hauptanalysesets) 4 Ereignisse (57,1%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,65 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,42 [0,15; 1,17]; p=0,0975).

Für die 7 Behandlungslinien im CRISP-Register werden aufgrund der kleinen Ereigniszahl (< 10 Ereignisse) keine Adjustierungen mit PSM ATT und der multivariablen Regression vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3).

NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des NGM Hauptanalysesets) 21 Ereignisse (77,8%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,21; 0,59]; p=0,0001).

Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 13,31 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,24; 0,73]; p=0,0023).

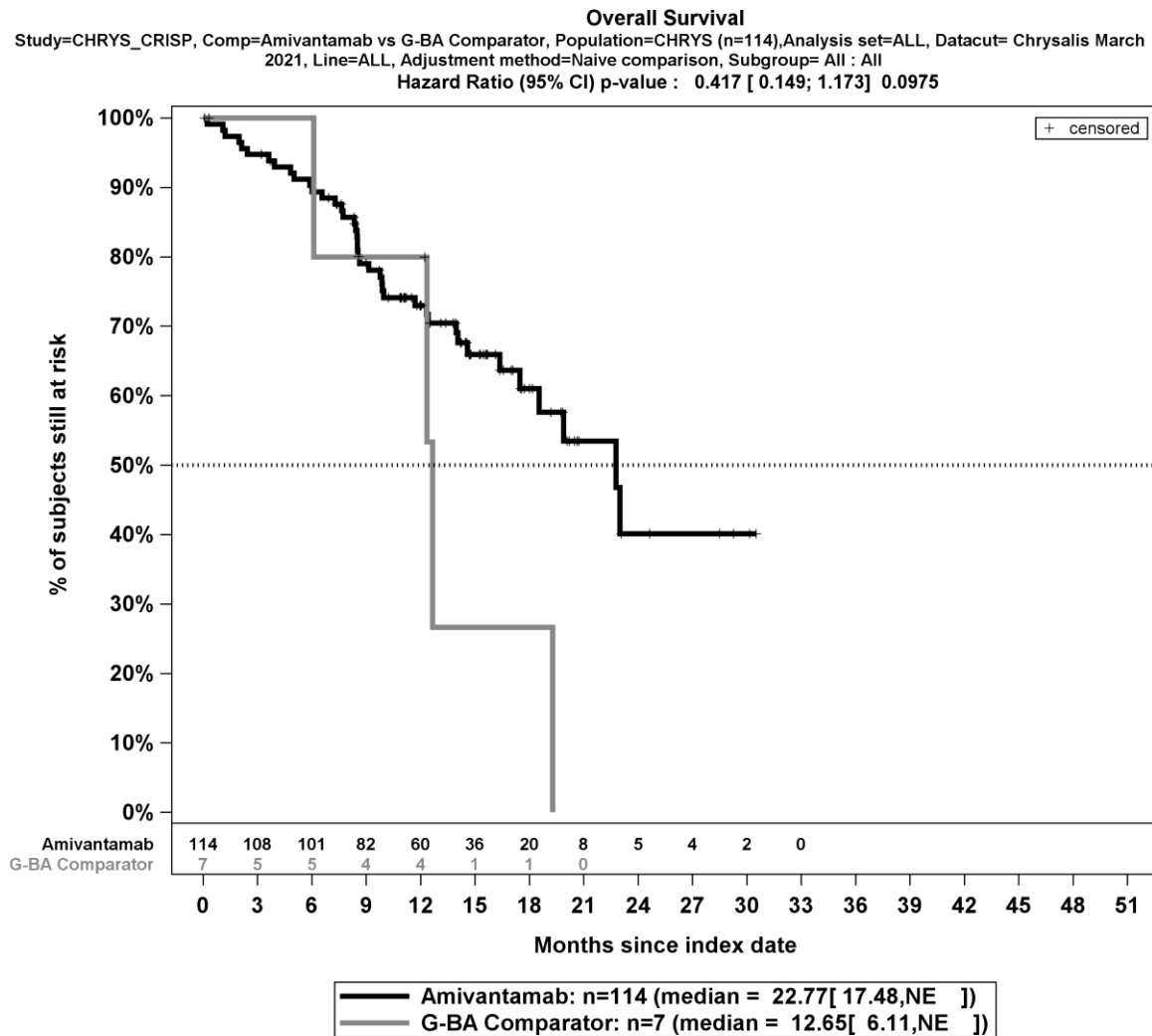
Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,40 [0,22; 0,72]; p=0,0025).

Gepoolt CRISP und NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,22; 0,58]; p<0,0001).

Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,85 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,25; 0,74]; p=0,0022).

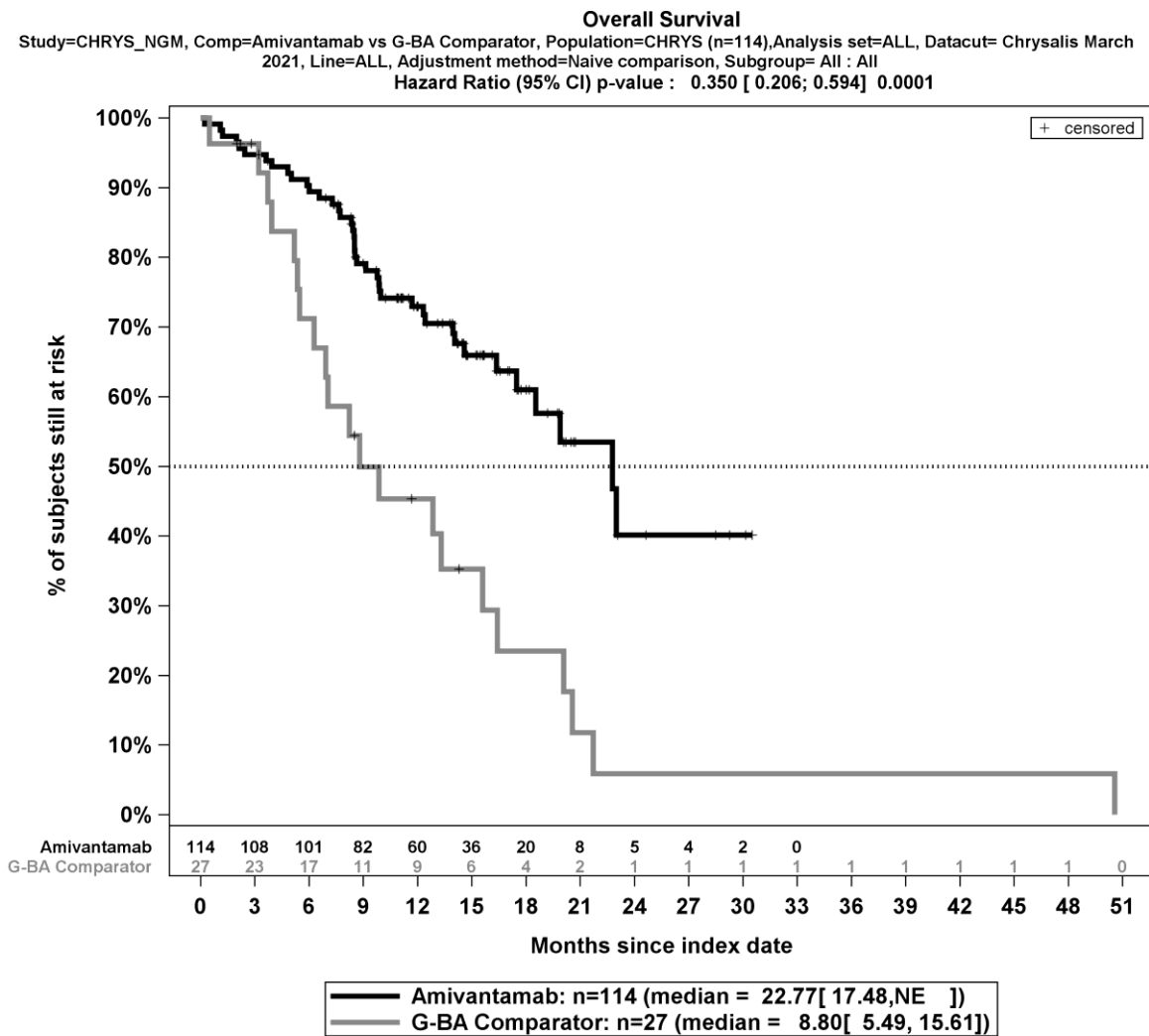
Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,22; 0,70]; p=0,0014).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYALIS und CRISP (Hauptanalyse) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (30.06.2021) – naiver Vergleich

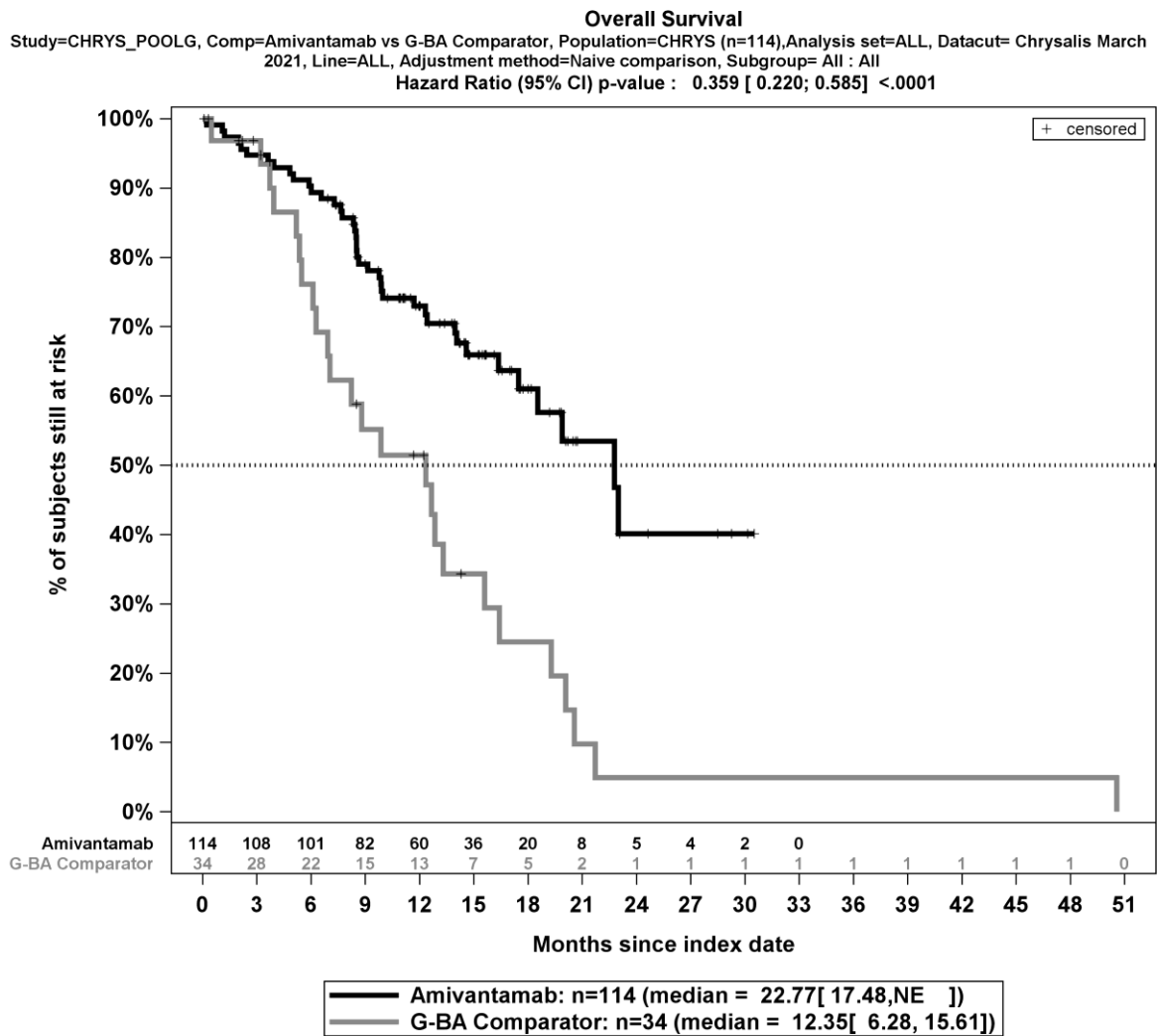
CHRYIS: CHRYALIS, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY5ALIS und NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (08.07.2021) – naiver Vergleich

CHRY5: CHRY5ALIS, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Gesamtüberleben* – Sensitivitätsanalyse

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Gesamtüberleben							
<i>Hauptanalyse</i>							
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	25/34 (73,5%)	12,35 [6,28; 15,61]	0,36 [0,22; 0,58] p<0,0001	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0014
<i>Sensitivitätsanalysen</i>							
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	23/31 (74,2%)	12,35 [6,28; 16,43]	0,37 [0,22; 0,62] p=0,0002	0,44 [0,30; 0,66] p<0,0001	0,40 [0,22; 0,72] p=0,0024
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	23/31 (74,2%)	9,86 [6,11; 15,61]	0,34 [0,20; 0,57] p<0,0001	0,43 [0,29; 0,64] p<0,0001	0,37 [0,21; 0,66] p=0,0007
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	8/12 (66,7%)	8,80 [5,19; 19,29]	0,32 [0,17; 0,61] p=0,0005	0,31 [0,17; 0,55] p<0,0001	0,38 [0,17; 0,86] p=0,0205

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

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index- Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	7/11 (63,6%)	10,73 [5,49; n.a.]	0,35 [0,16; 0,80] p=0,0122	0,32 [0,22; 0,47] p<0,0001	0,43 [0,18; 1,03] p=0,0594
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	7/11 (63,6%)	10,73 [5,19; n.a.]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0113	0,33 [0,22; 0,49] p<0,0001	0,42 [0,17; 0,998] p=0,0494
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Das HR für den Behandlungseffekt ergibt sich mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>f: Das HR berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter).</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>							

Es zeigen sich bei den naiven und den adjustierten Analysen des Endpunkts *Gesamtüberleben* für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit den G-BA-Komparatoren im Gepoolten Analyseset zu den Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 und den jeweiligen Analysen mit Einschluss der ersten und letzten Behandlungslinie je Patienten konsistente Ergebnisse.

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich, zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,22; 0,58]; $p < 0,0001$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,25; 0,74]; $p = 0,0022$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,22; 0,70]; $p = 0,0014$).

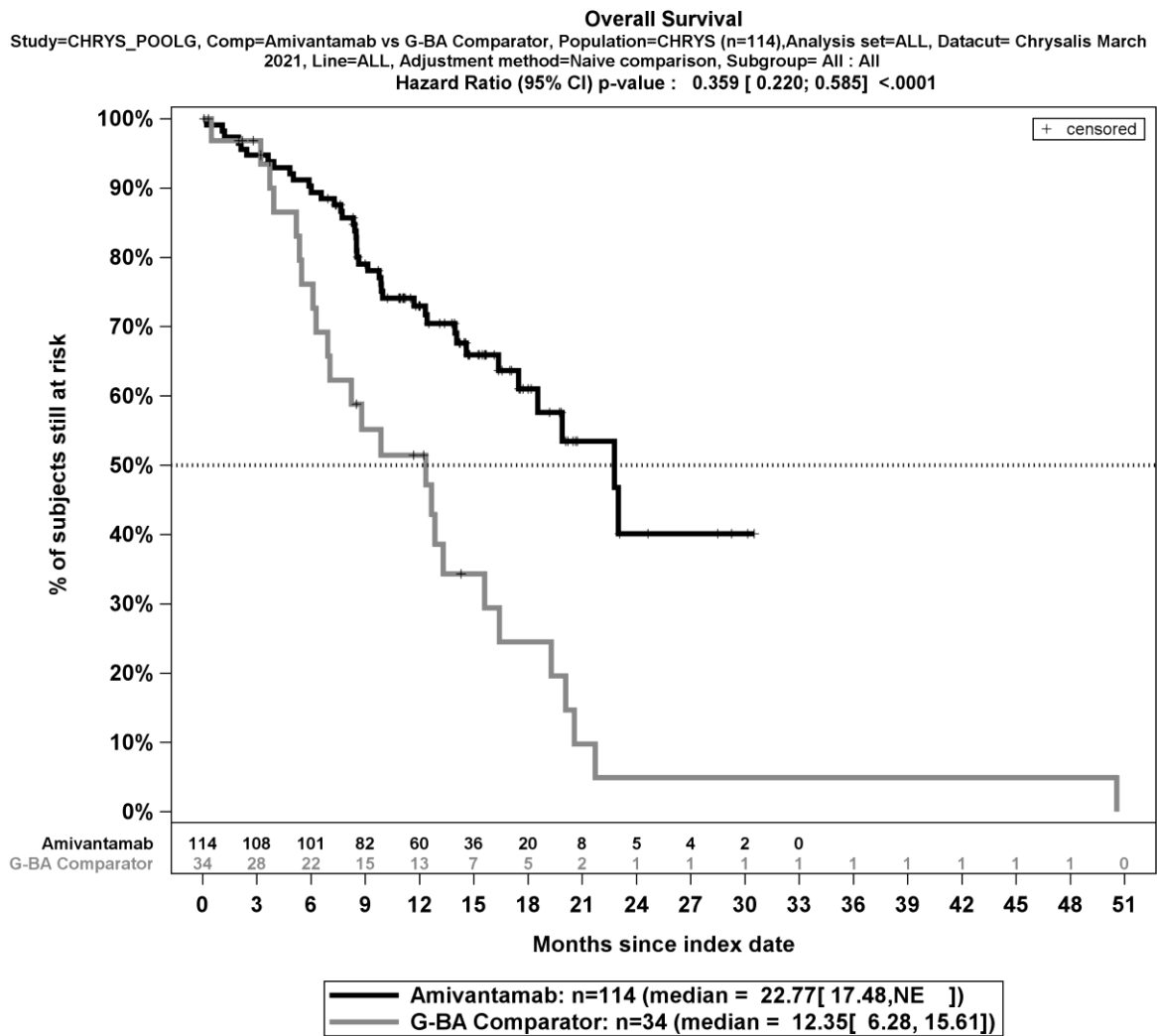
Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 23 Ereignisse (74,2%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,37 [0,22; 0,62]; $p = 0,0002$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,30; 0,66]; $p < 0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,40 [0,22; 0,72]; $p = 0,0024$).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 23 Ereignisse (74,2%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 9,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,20; 0,57]; $p < 0,0001$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,29; 0,64]; $p < 0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,37 [0,21; 0,66]; $p = 0,0007$).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 8 Ereignisse (66,7%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,32 [0,17; 0,61]; p=0,0005). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,31 [0,17; 0,55]; p<0,0001). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,17; 0,86]; p=0,0205).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 7 Ereignisse (63,6%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 10,73 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,16; 0,80]; p=0,0122). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,32 [0,22; 0,47]; p<0,0001). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR=0,43 [0,18; 1,03]; p=0,0594).

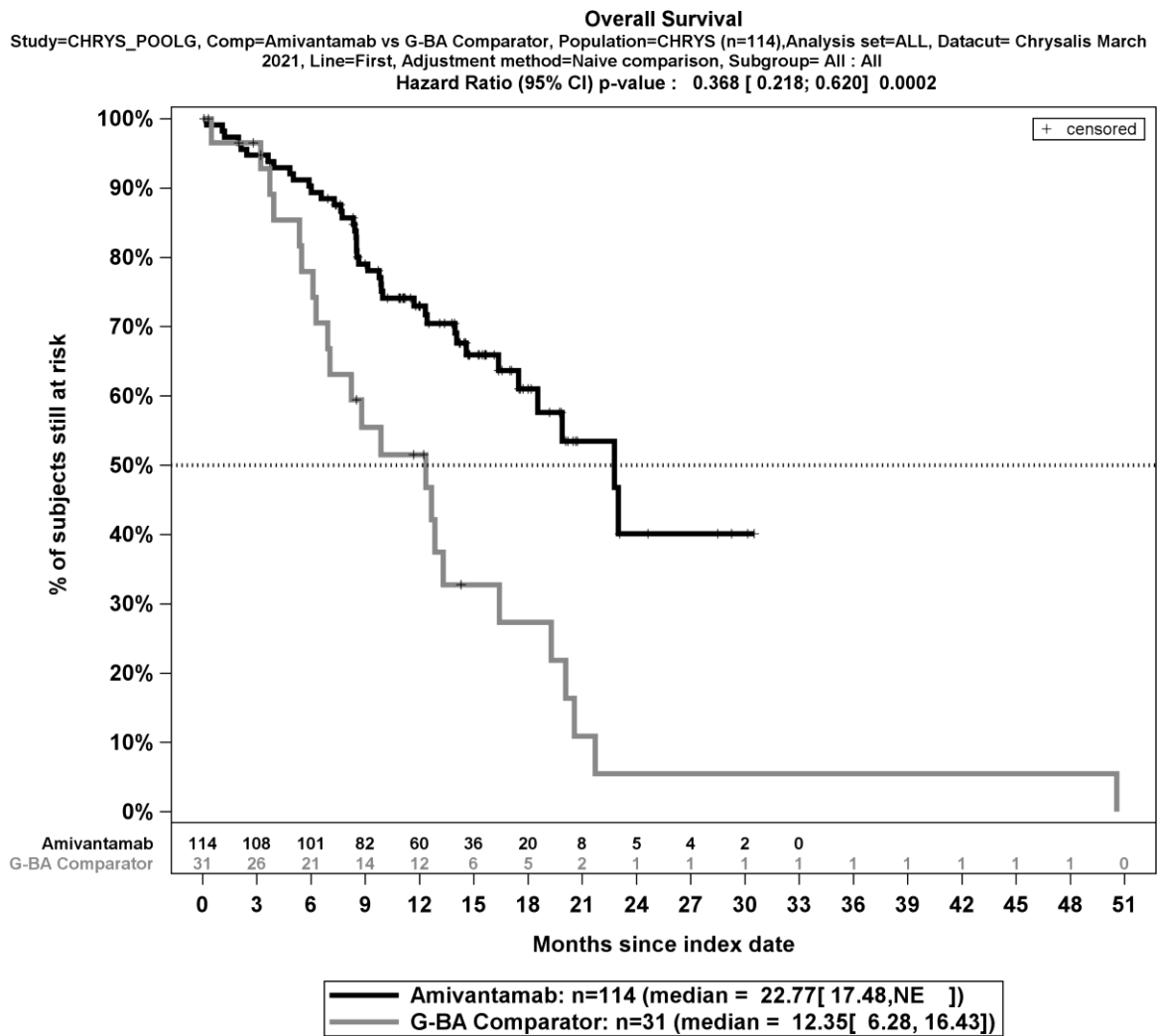
Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 7 Ereignisse (63,6%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 10,73 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0113). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,33 [0,22; 0,49]; p<0,0001). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,17; 0,998]; p=0,0494).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

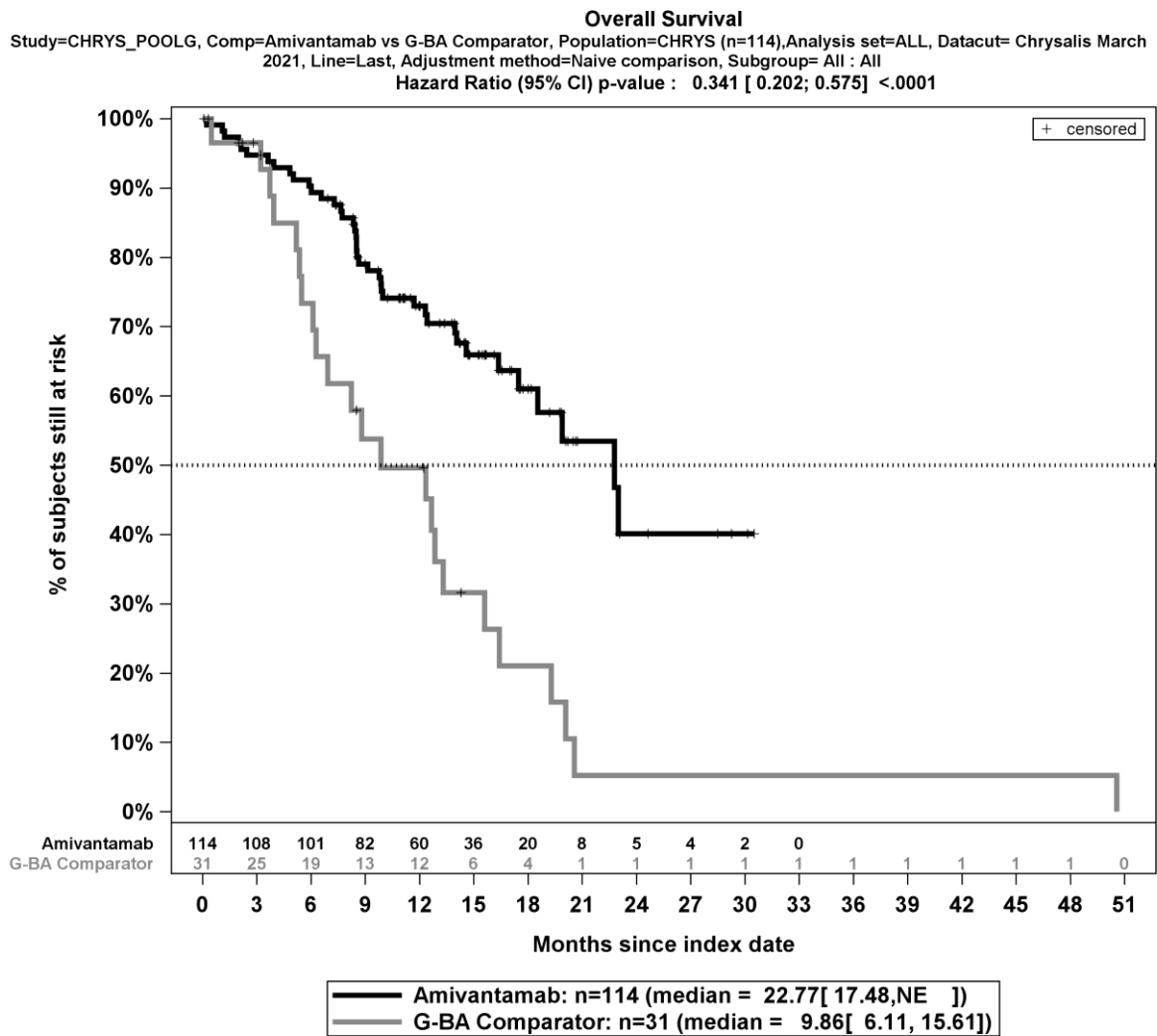
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

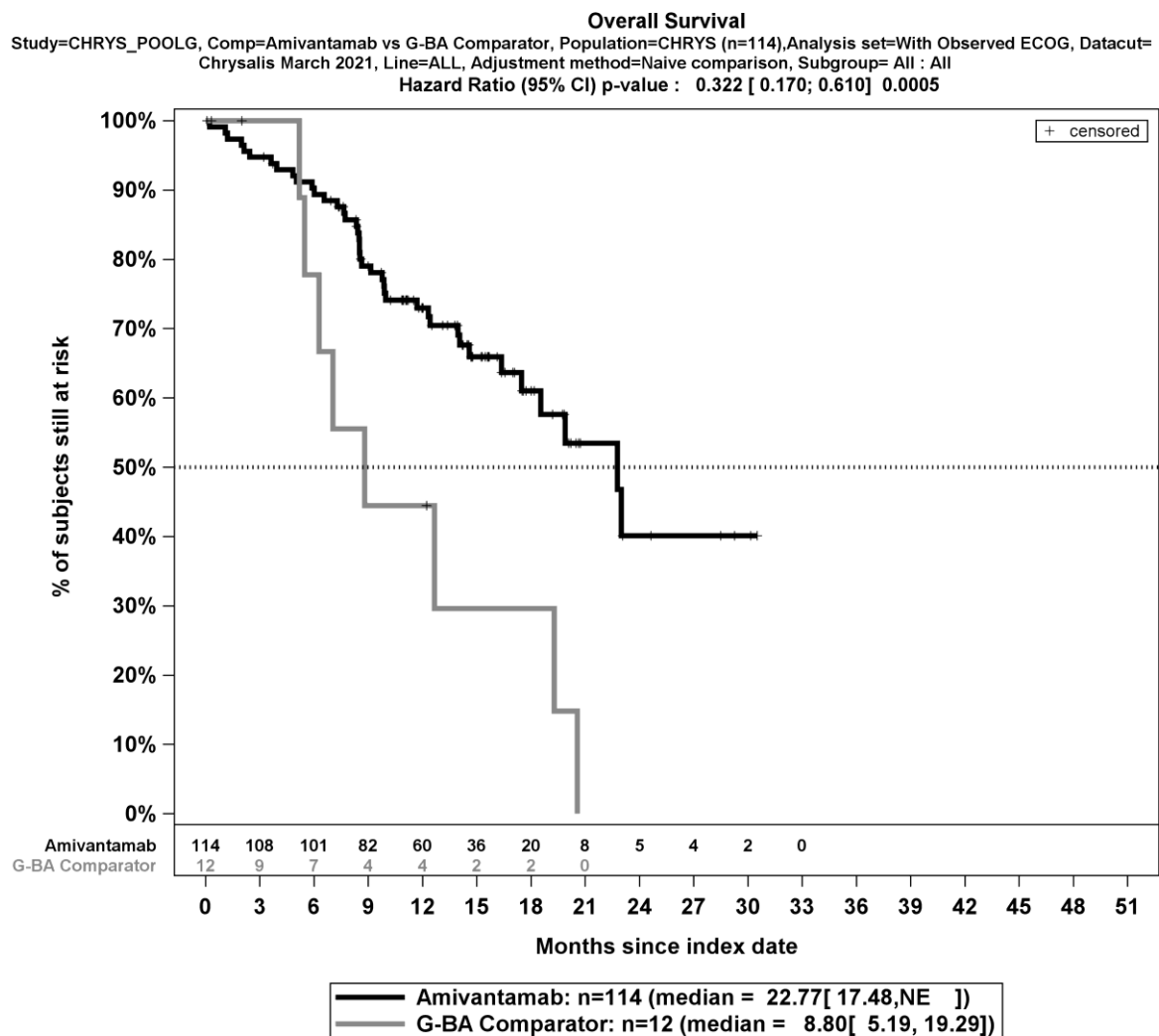
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

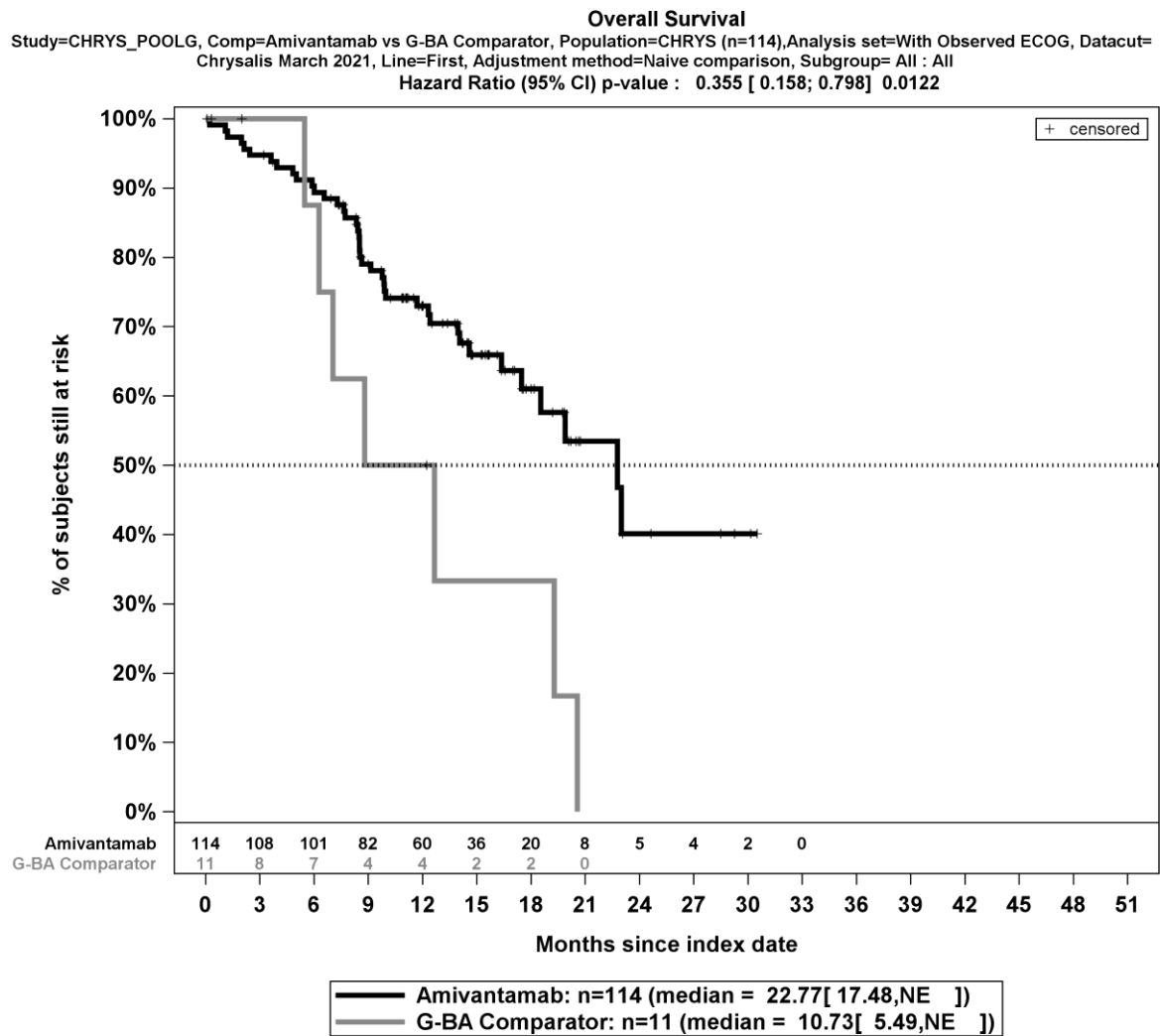
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

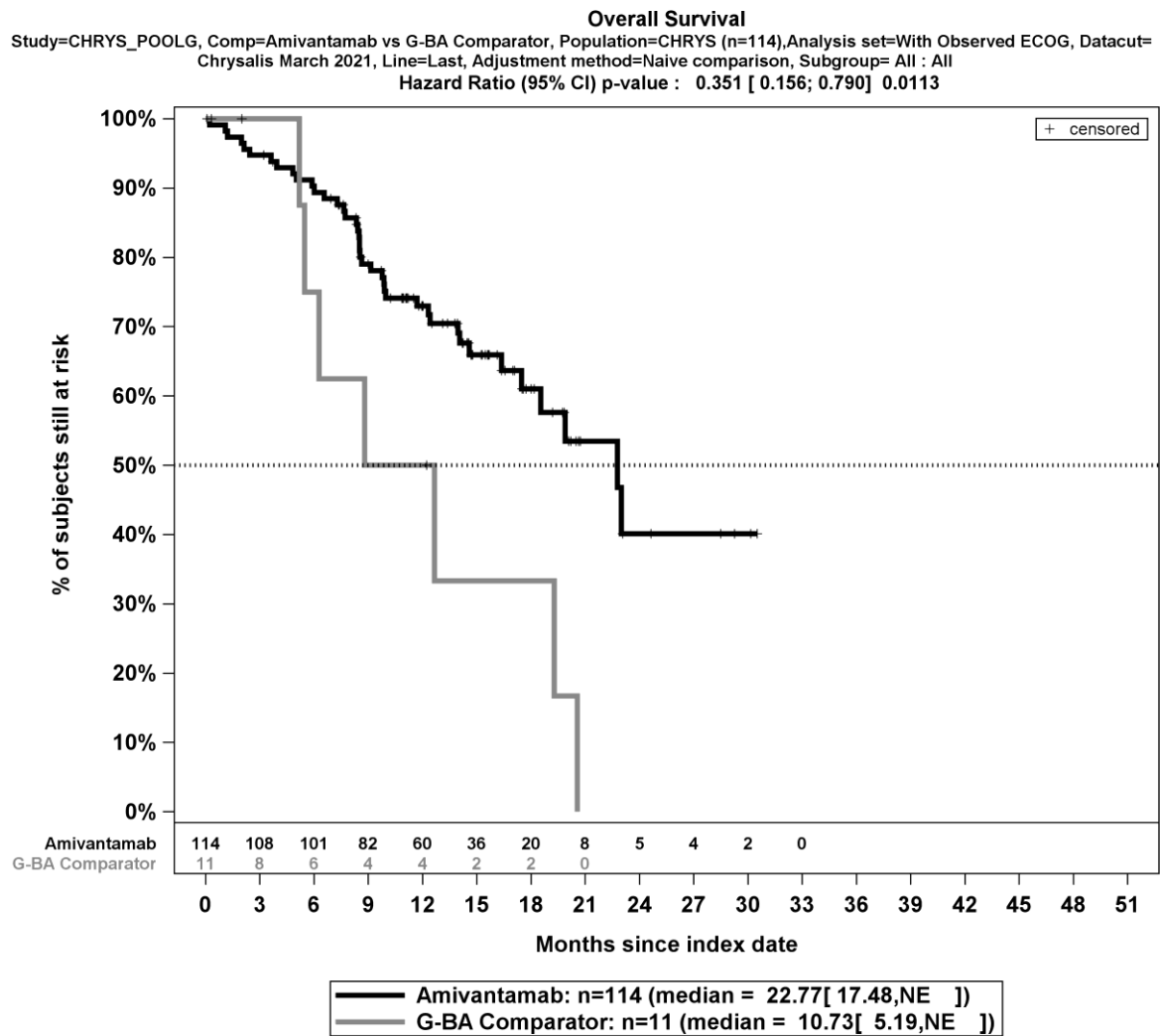
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

4.3.2.3.3.2 Explorative Analysen zum Gesamtüberleben

„Erweiterte Efficacy-Population“ zum dritten Datenschnitt

Die Efficacy-Population (N=114) zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) der Studie CHRYSALIS beruht auf den Patienten, welche, wie in den Studienunterlagen festgehalten, vor dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden. Hierbei handelt es sich um das Analyseset für die Hauptanalyse dieser Nutzenbewertung. Auch dem Europäischen Zulassungsprozess bei der EMA liegt dieser Datensatz zugrunde und stellt die relevante Auswertungspopulation in der benannten Indikation dar. Ergänzend werden für die Endpunktkategorie Mortalität insgesamt 124 Patienten ebenfalls zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine supportive Analyse, die neben den Patienten der Efficacy-Population (n=114) zusätzlich auf Patienten beruht, die nach dem 04. Juni 2020 in die Efficacy-Population eingeschlossen wurden, um in der besonderen Therapiesituation weitere Daten zu generieren. Die Daten der 124 Patienten wurden im Zulassungsprozess als supportive Analyse eingereicht. Diesem Vorgehen wird für das Nutzendossier gefolgt und die Auswertung für den Endpunkt *Gesamtüberleben* erfolgt unterstützend auch für das Analyseset der 124 Patienten.

Tabelle 4-75: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) – Sensitivitätsanalyse

Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtüberleben		
CHRYSALIS ^c	44/124 (35,5%)	22,77 [17,48; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population plus alle Patienten, die nach dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt).</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* in der Erweiterten Efficacy-Population im Behandlungsarm 44 Ereignisse (35,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,77 Monate.

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

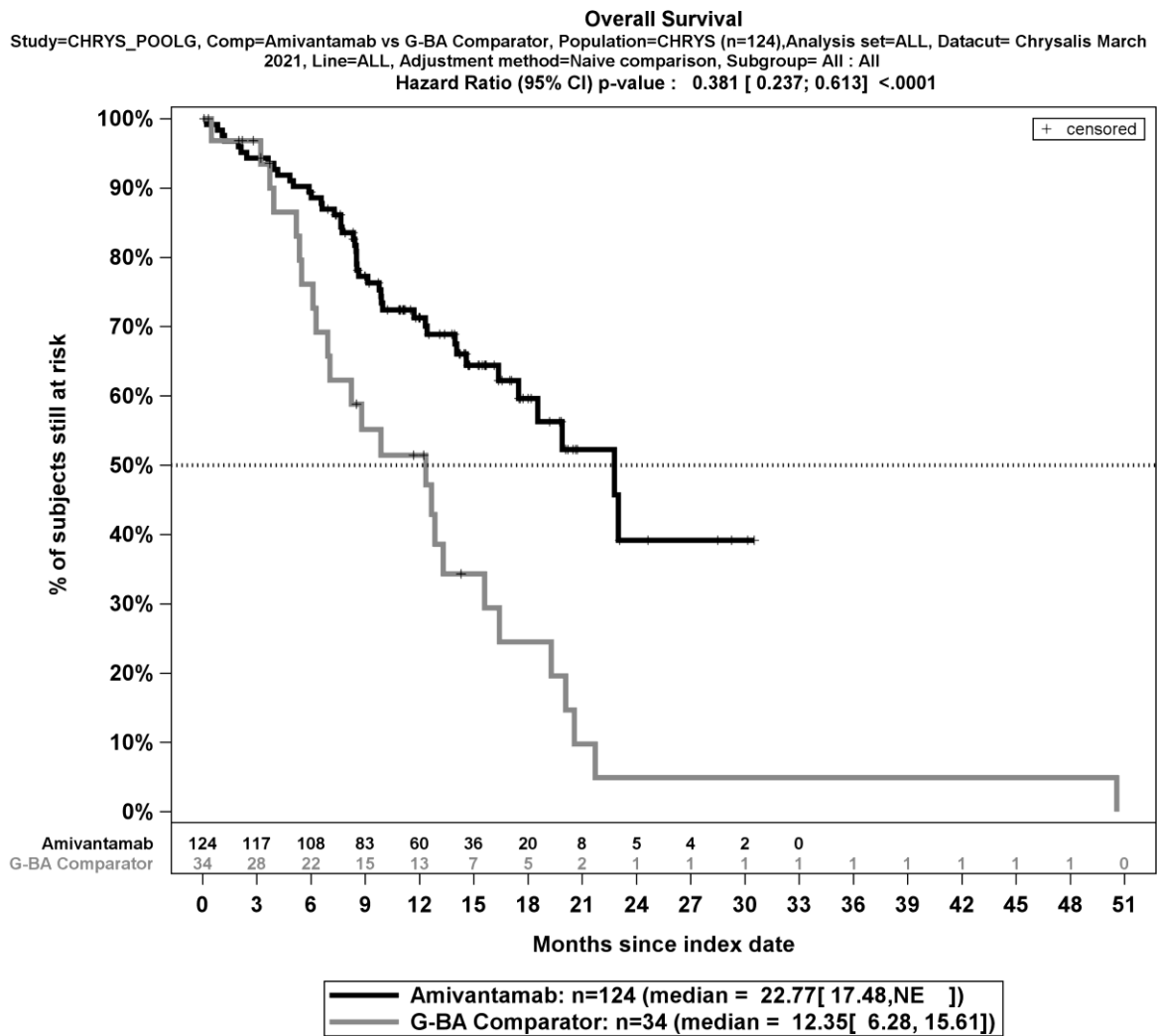
Tabelle 4-76: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, „Erweiterte Efficacy-Population“ zum dritten Datenschnitt (März 2021) – Sensitivitätsanalyse

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamtüberleben					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^e vs. Gepoolt CRISP/NGM ^f	44/124 (35,5%)	22,77 [17,48; n.a.]	25/34 (73,5%)	12,35 [6,28; 15,61]	0,38 [0,24; 0,61] p<0,0001
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^e vs. Gepoolt CRISP/NGM ^g	44/124 (35,5%)	22,77 [17,48; n.a.]	8/12 (66,7%)	8,80 [5,19; 19,29]	0,34 [0,18; 0,64] p=0,0007
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population plus alle Patienten, die nach dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 30. März 2021 (zum 3. Datenschnitt).</p> <p>f: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>g: Patienten mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Es zeigen sich bei den naiven Analysen des Endpunkts *Gesamtüberleben* für die „Erweiterte Efficacy-Population“ (n=124) zum dritten Datenschnitt für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 mit den G-BA-Komparatoren konsistente Ergebnisse.

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 44 Ereignisse (35,5%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,24; 0,61]; p<0,0001).

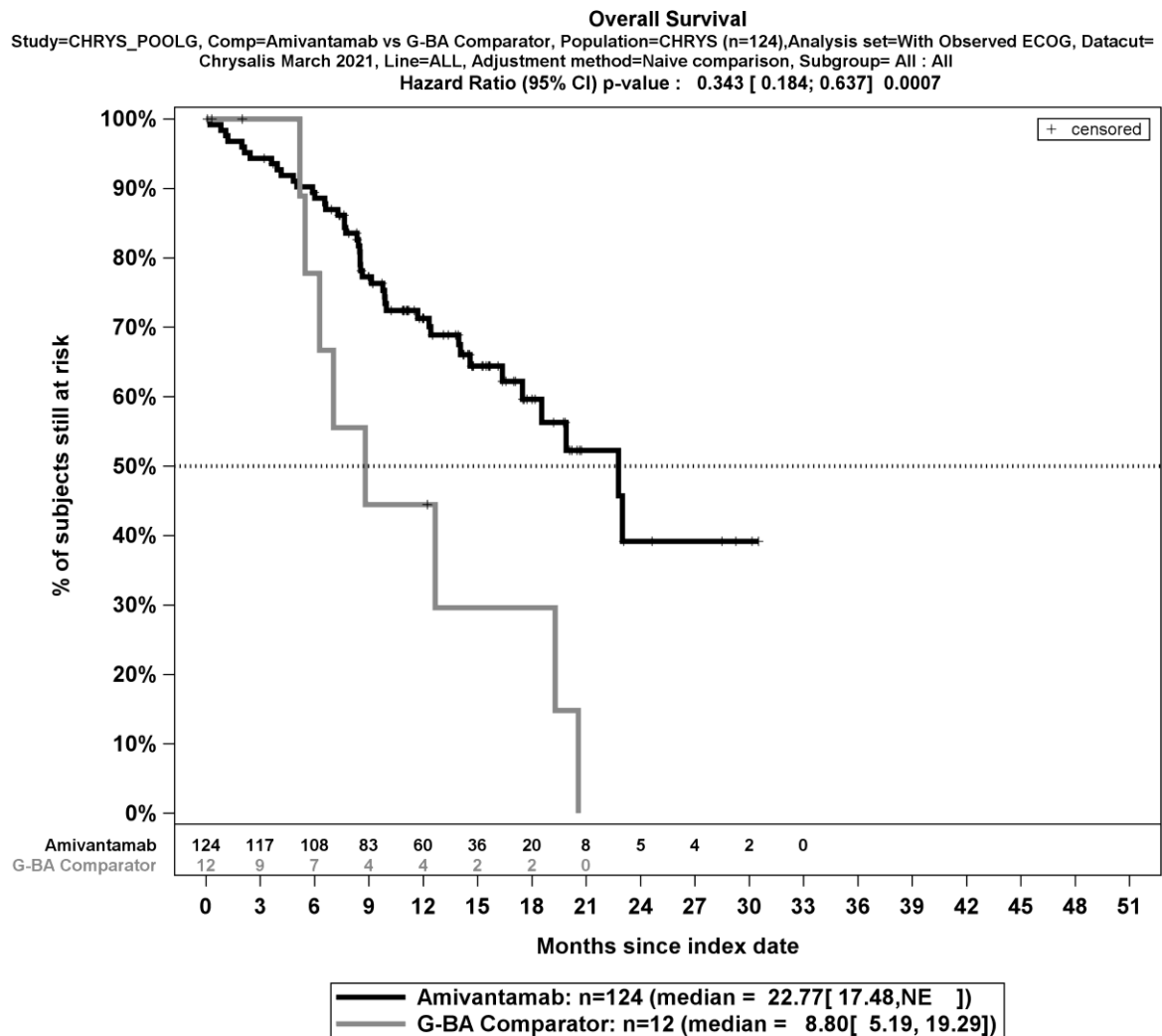
Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 44 Ereignisse (35,5%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 8 Ereignisse (66,7%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,18; 0,64]; p=0,0007)



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberlebens* für die erweiterte Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberlebens* für die für die erweiterte Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

Efficacy-Population zum zweiten Datenschnitt

Der durch die EMA geforderte (dritte) Datenschnitt zum 30. März 2021 enthält die reifsten Daten und wird daher in diesem Nutzendossier als Hauptanalyse präsentiert. Ergänzend wird die Efficacy-Population für die Endpunktkategorie Mortalität zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ausschließlich der von der EMA geforderte dritte Datenschnitt herangezogen.

Tabelle 4-77: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) – Sensitivitätsanalyse

Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtüberleben		
CHRYSALIS ^c	26/114 (22,8%)	22,77 [14,59; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 08. Oktober 2020 (zum 2. Datenschnitt).</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (22,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,77 Monate.

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

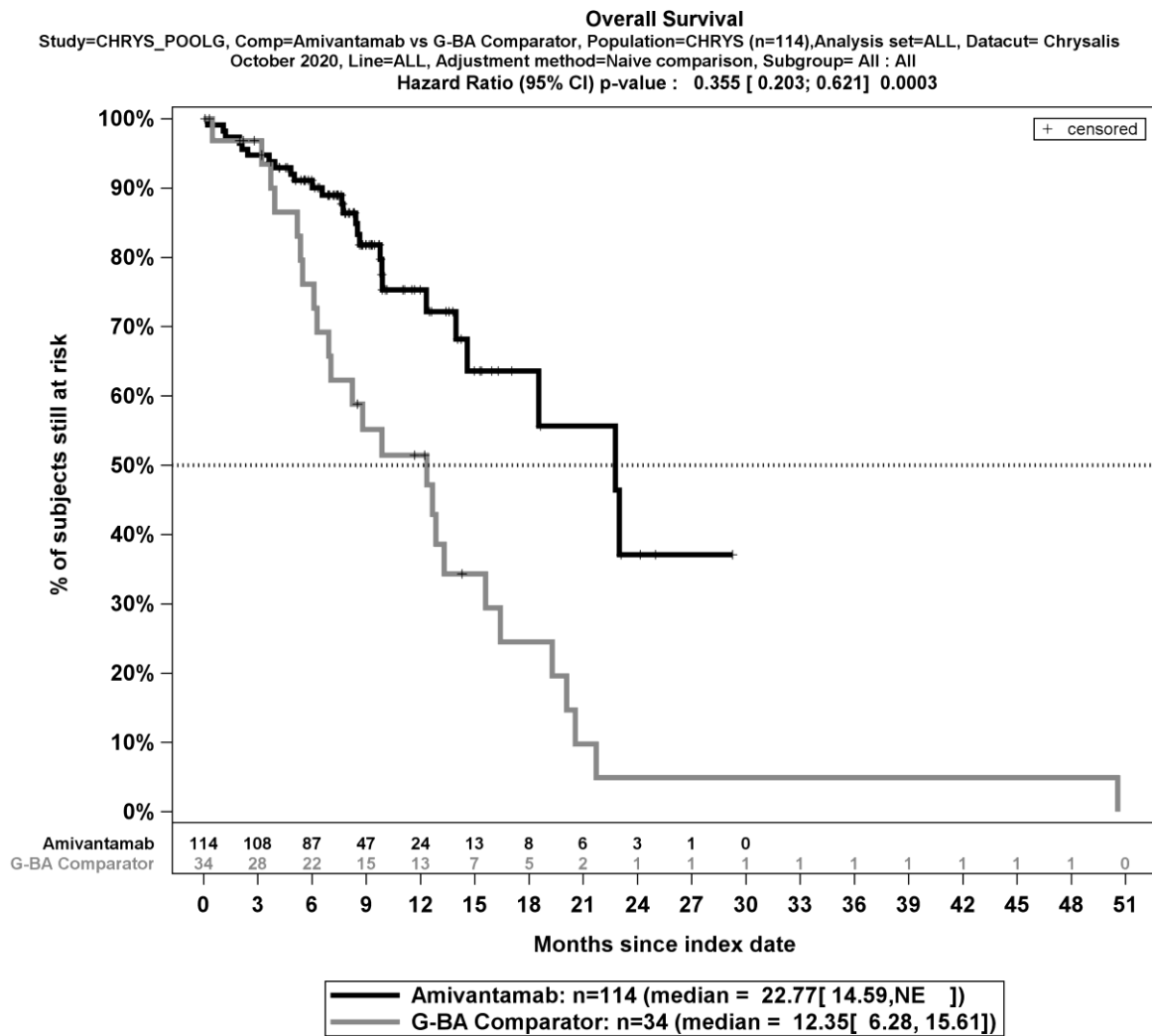
Tabelle 4-78: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) – Sensitivitätsanalyse

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamtüberleben					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator					
Chrysalis ^e vs. Gepoolt CRISP/NGM ^f	26/114 (22,8%)	22,77 [14,59; n.a.]	25/34 (73,5%)	12,35 [6,28; 15,61]	0,35 [0,20; 0,62] p=0,0003
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^e vs. Gepoolt CRISP/NGM ^g	26/114 (22,8%)	22,77 [14,59; n.a.]	8/12 (66,7%)	8,80 [5,19; 19,29]	0,31 [0,15; 0,63] p=0,0012
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod) zum 08. Oktober 2020 (zum 2. Datenschnitt).</p> <p>f: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>g: Patienten mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Es zeigen sich bei den naiven Analysen des Endpunkts *Gesamtüberleben* zum zweiten Datenschnitt (Oktober 2020) für die *Efficacy-Population* für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 mit den G-BA-Komparatoren konsistente Ergebnisse.

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 26 Ereignisse (22,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,20; 0,62]; p=0,0003).

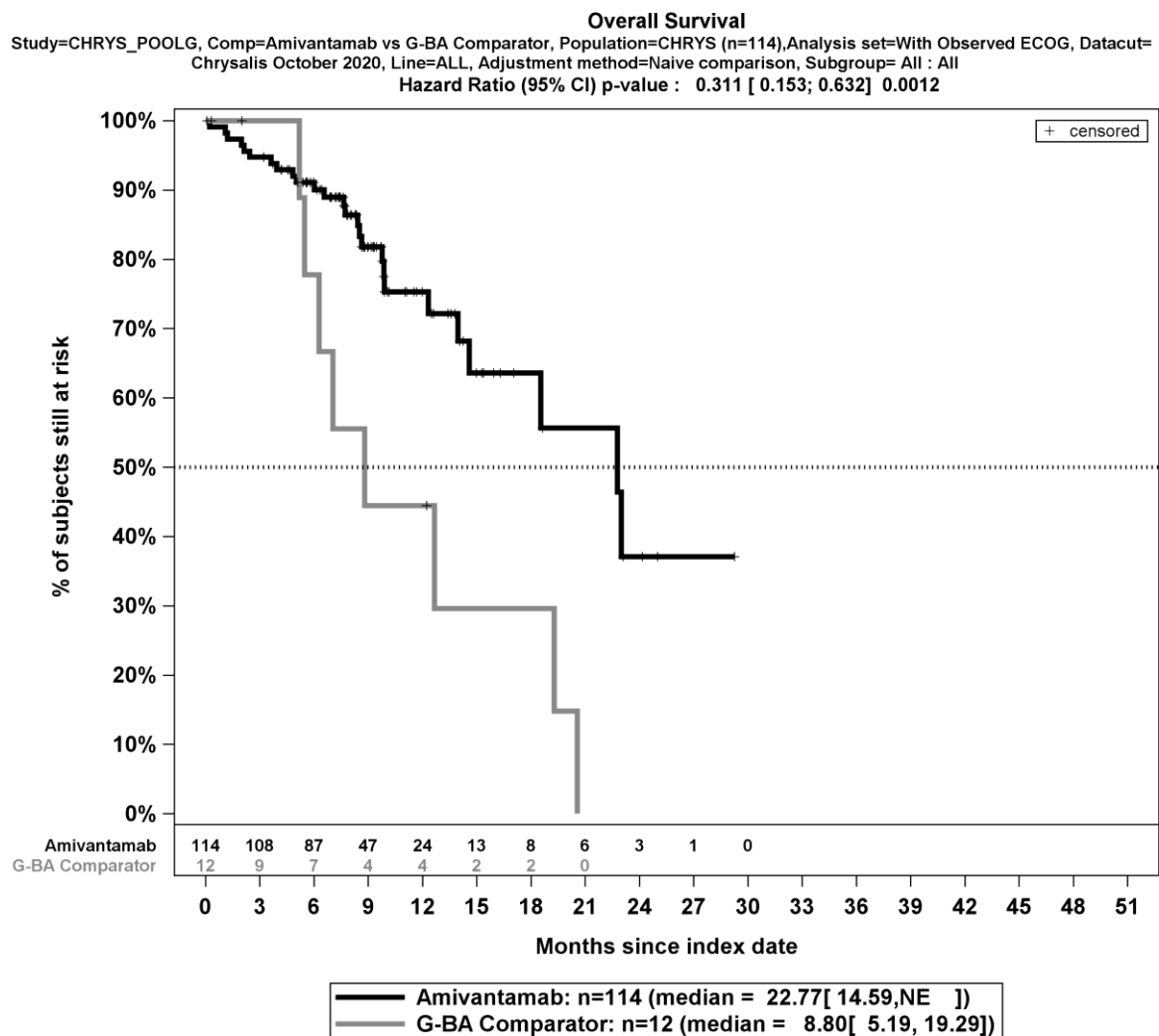
Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 26 Ereignisse (22,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 8 Ereignisse (66,7%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,31 [0,15; 0,63]; p=0,0012).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberlebens* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS (zweiter Datenschnitt, Oktober 2020) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Gesamtüberlebens* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS (zweiter Datenschnitt, Oktober 2020) und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

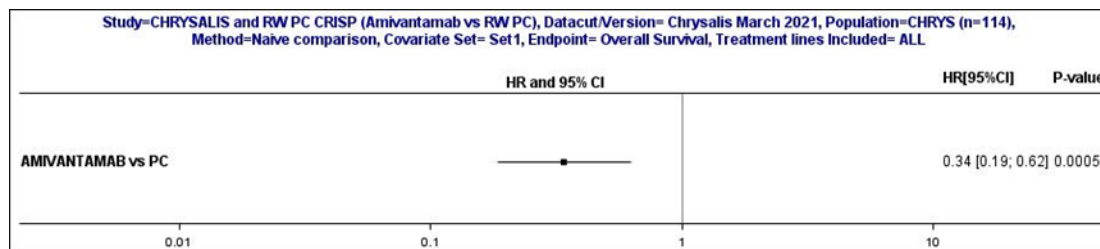
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

Darstellung des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS und allen Behandlungslinien in CRISP und NGM unabhängig von der zweckmäßige Vergleichstherapie

In den Analysesets CRISP (Gesamt) und NGM (Gesamt) sind neben Behandlungslinien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch alle weiteren Behandlungslinien enthalten, welche die in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

Da diese den deutschen Versorgungskontext abbilden, wird im Folgenden jeweils der Vergleich von allen Behandlungslinien in CRISP (Gesamt)-Analyseset, NGM (Gesamt)-Analyseset und Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyse mit der Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS präsentiert. Dieser Vergleich wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

CRISP



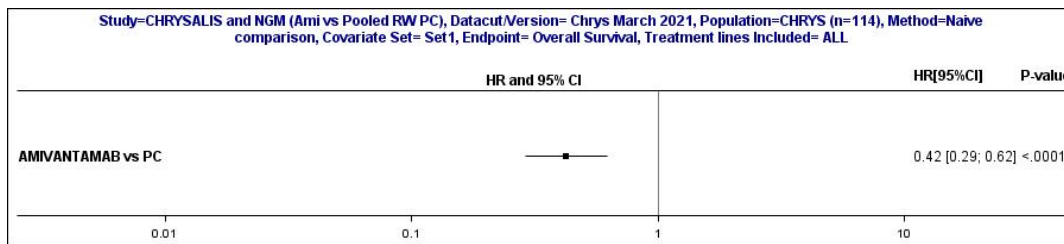
Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-30: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CHRYS: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien im CRISP (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) ohne Einschränkung auf die zweckmäßigen Vergleichstherapie, RW: Real World

Für die Darstellung aller Therapieoptionen im CRISP (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (CHRYSALIS N= 114 vs. CRISP N=21, Median 22,77 [17,48; n.a.] vs. 10,64 [6,11; 16,07], HR=0,34 [0,19; 0,62]; p=0,0005).

NGM

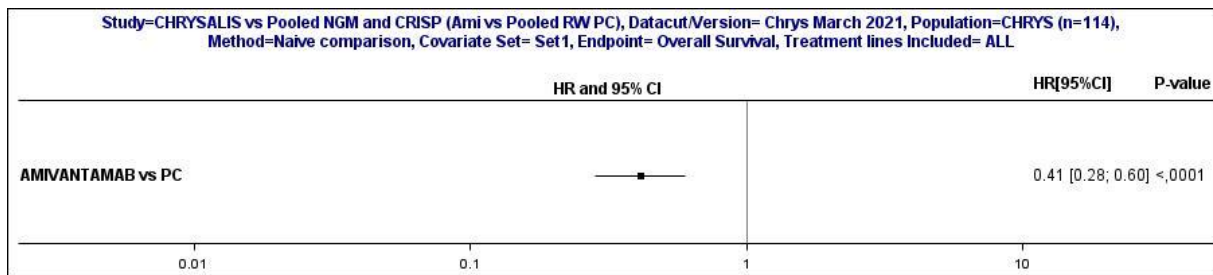


Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-31: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSLIS und NGM (Gesamt; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CHRYIS: CHRYSLIS, CI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ration, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien im NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) ohne Einschränkung auf die zweckmäßigen Vergleichstherapie, RW: Real World

Für die Darstellung aller Therapieoptionen im NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (CHRYSLIS N= 114 vs. NGM N=109, Median 22,77 [17,48; n.a.] vs. 9,86 [6,28, 15,47] Monate, HR=0,42 [0,29; 0,62]; p<0,0001).

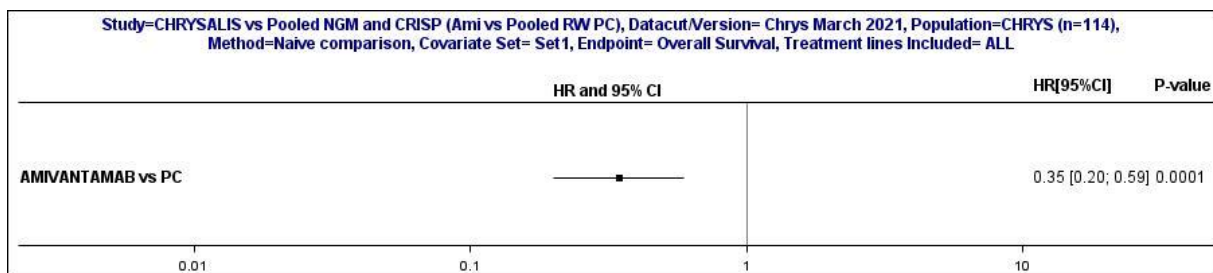
Gepoolt CRISP/NGM

Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-32: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSLIS und Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CHRYIS: CHRYSLIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien im Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) ohne Einschränkung auf die zweckmäßigen Vergleichstherapie, RW: Real World

Für die Darstellung aller Therapieoptionen in der Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (CHRYSLIS N=114 vs. Gepoolt CRISP/NGM N=130, Median 22,77 [17,48; n.a.] vs. 10,15 [6,9; 13,37] Monate, HR=0,41 [0,28; 0,60]; p<0,0001).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-33: Darstellung aller Therapieoptionen für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSLIS und Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (dokumentierter ECOG-Status von 0 oder 1)

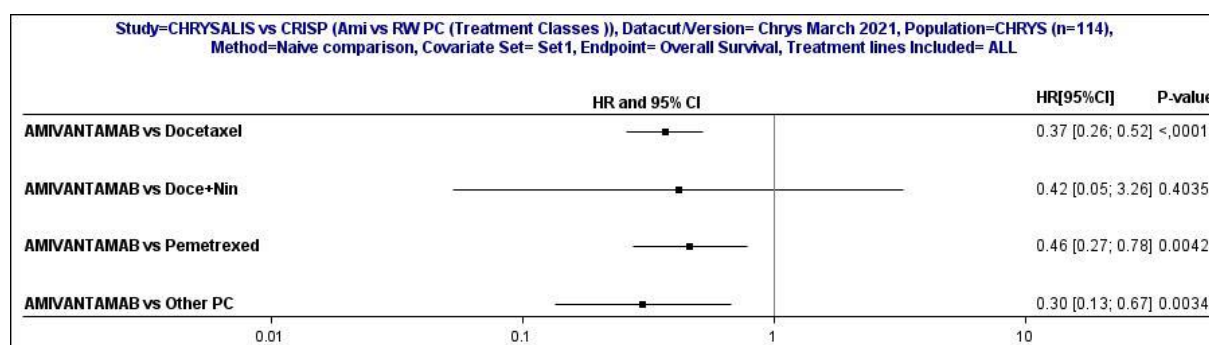
CHRYIS: CHRYSLIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien im Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) ohne Einschränkung auf die zweckmäßigen Vergleichstherapie, RW: Real World

Für die Darstellung aller Therapieoptionen in der Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (dokumentierter ECOG-Status von 0 oder 1) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (CHRYSALIS N= 114 vs. Gepoolt CRISP/NGM N=31, Median 22,77 [17,48; n.a.] vs. 8,8 [5,49, 14,98], HR=0,35 [0,20; 0,59]; p=0,0001).

Einzeldarstellung der zVT Komparatoren aus dem Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und CRISP und NGM

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den einzelnen zVT Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed und andere Wirkstoffen für die CRISP-Kohorte, NGM-Kohorte und Gepoolt-Kohorte dargestellt. Auf Grund der niedrigen Ereigniszahlen ist die Aussagekraft dieser Analysen limitiert.

CRISP



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-34: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und CRISP (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CHRYS: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, Doce: Docetaxel, HR: Hazard Ratio, n bzw. N: Anzahl, Nin: Nintedanib, Other PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien außer die zweckmäßigen Vergleichstherapien im CRISP (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen), RW: Real World

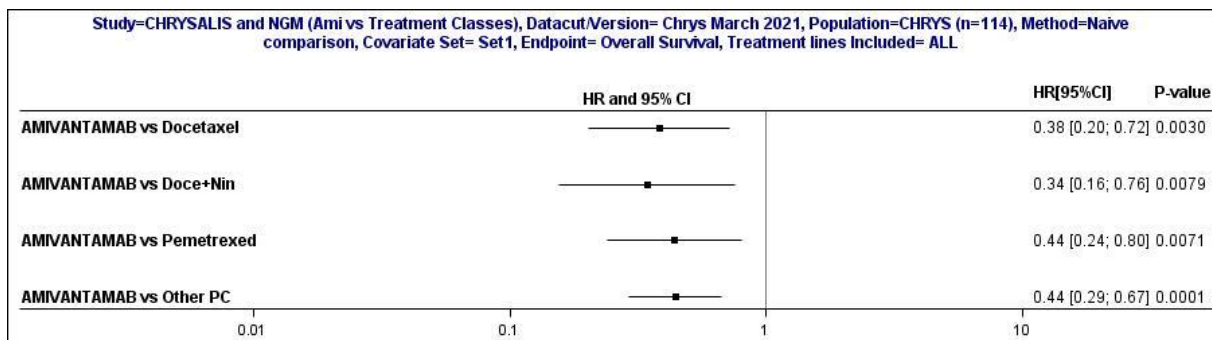
Für die Einzeldarstellung aus dem Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den zVT Komparatoren im CRISP Hauptanalyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) zeigen sich konsistente Ergebnisse über die Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed und anderen Wirkstoffe.

Auf Grund der niedrigen Ereigniszahlen ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert. Bei insgesamt zwei Docetaxel-Behandlungslinien tritt ein Ereignis auf. Für insgesamt drei Behandlungslinien von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib tritt ein Ereignis auf. Für insgesamt zwei Pemetrexed-Behandlungslinien treten zwei Ereignisse auf.

Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel (Einzelkomparator des CRISP Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,37 [0,26; 0,52]; p<0,0001). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel in

Kombination mit Nintedanib (Einzelkomparator des CRISP Hauptanalysesets) zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,42 [0,05; 3,26]; p=0,4035). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Pemetrexed (Einzelkomparator des CRISP Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,46 [0,27; 0,79]; p=0,0042). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen andere Wirkstoffe (Multikomparator des CRISP Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,13; 0,67]; p=0,0034).

NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-35: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CHRYS: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, Doce: Docetaxel, HR: Hazard Ratio, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, Nin: Nintedanib, Other PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien außer die zweckmäßigen Vergleichstherapien im NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen), RW: Real World

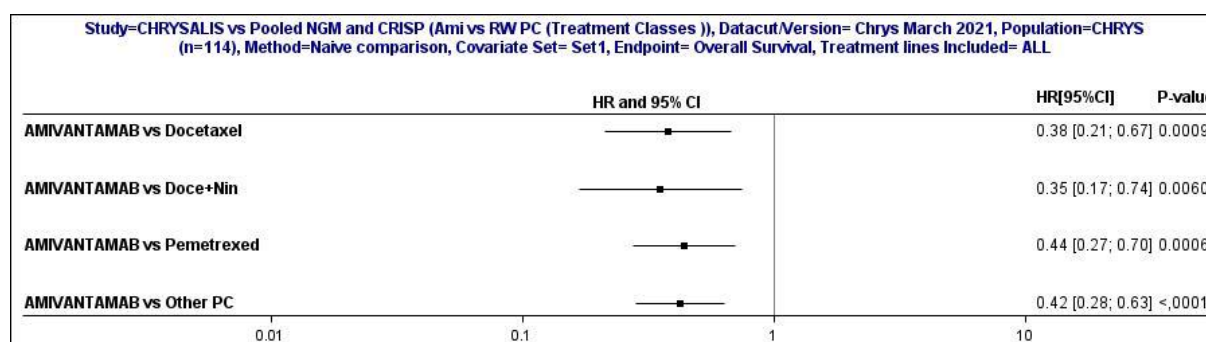
Für die Einzeldarstellung aus dem Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den zVT Komparatoren im NGM Hauptanalyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) zeigen sich konsistente Ergebnisse über die Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed und anderen Wirkstoffe.

Auf Grund der niedrigen Ereigniszahlen ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert. Bei insgesamt neun Docetaxel-Behandlungslinien treten sechs Ereignisse auf. Für insgesamt 13 Behandlungslinien von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib treten elf Ereignisse auf. Für insgesamt fünf Pemetrexed-Behandlungslinien treten vier Ereignisse auf.

Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel (Einzelkomparator des NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,20; 0,72]; p=0,0030). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des

Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (Einzelkomparator des NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,16; 0,76]; p=0,0079). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Pemetrexed (Einzelkomparator des NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,24; 0,80]; p=0,0071). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen andere Wirkstoffe (Multikomparator des NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,29; 0,67]; p=0,0001).

Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

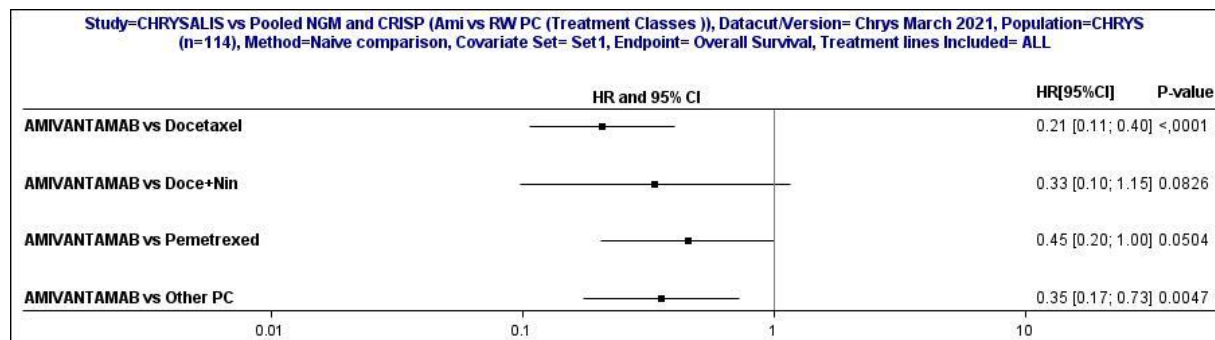
Abbildung 4-36: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSLIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen)

CHRYSLIS: CHRYSLIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, Doce: Docetaxel, HR: Hazard Ratio, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, Nin: Nintedanib, Other PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien außer die zweckmäßigen Vergleichstherapien im Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen), RW: Real World

Für die Einzeldarstellung aus dem Vergleich zwischen der Studie CHRYSLIS und den zVT Komparatoren im Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen) zeigen sich konsistente Ergebnisse über die Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed und anderen Wirkstoffe.

Auf Grund der niedrigen Ereigniszahlen ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert. Bei insgesamt elf Docetaxel-Behandlungslinien treten sieben Ereignisse auf. Für insgesamt 16 Behandlungslinien von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib treten 12 Ereignisse auf. Für insgesamt sieben Pemetrexed-Behandlungslinien treten sechs Ereignisse auf.

Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel (Einzelkomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,21; 0,67]; p=0,0009). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (Einzelkomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,17; 0,74]; p=0,0060). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Pemetrexed (Einzelkomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,27; 0,70]; p=0,0006). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen andere Wirkstoffe (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,28; 0,63]; p<0,0001).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-37: Einzeldarstellung der Komparatoren für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYSLIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; dokumentierter ECOG-Status von 0 oder 1)

CHRYSLIS: CHRYSLIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, Doce: Docetaxel, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, HR: Hazard Ratio, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, Nin: Nintedanib, Other PC: Physician's Choice, alle Behandlungslinien außer die zweckmäßigen Vergleichstherapien im Gepoolt CRISP/NGM (Gesamt)-Analyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen), RW: Real World

Für die Einzeldarstellung aus dem Vergleich zwischen der Studie CHRYSLIS und den zVT Komparatoren im Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalyseset (dokumentierter ECOG-Status von 0 oder 1) zeigen sich konsistente Ergebnisse über die Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed und anderen Wirkstoffe.

Auf Grund der niedrigen Ereigniszahlen ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert. Bei insgesamt vier Docetaxel-Behandlungslinien treten drei Ereignisse auf. Für insgesamt fünf Behandlungslinien von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib treten zwei Ereignisse auf. Für insgesamt drei Pemetrexed-Behandlungslinien treten drei Ereignisse auf.

Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel (Einzelkomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,21 [0,11; 0,40]; $p<0,0001$). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (Einzelkomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,33 [0,10; 1,15]; $p=0,0826$). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen Pemetrexed (Einzelkomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,45 [0,20; 1,00]; $p=0,0504$). Bei Betrachtung des Hazard Ratio für den Vergleich des Endpunkts *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm (Amivantamab) gegen andere Wirkstoffe (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,17; 0,73]; $p=0,0047$).

4.3.2.3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität

Für das *Gesamtüberleben* zeigen die Daten der Hauptanalyse der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten aus CRISP und NGM ein Hazard Ratio (HR) von 0,36 [0,22; 0,58], $p<0,0001$. Auch die adjustierten Analysen zeigen sowohl für das PSM ATT mit einem HR von 0,36 [0,25; 0,74]; $p=0,0022$ als auch für die Multivariable Regression mit einem HR von 0,39 [0,22; 0,70]; $p=0,0014$ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Amivantamab. Die umfassenden Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status, zu den eingeschlossenen Behandlungslinien, zu den Datenschnitten der Studie CHRYSALIS sowie der zVT zeigen dabei einen konsistenten, robusten und statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden.

Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 64%-ige Reduktion des Risikos zu versterben. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 22,7 Monaten in der Studie CHRYSALIS und 12,35 Monaten in CRISP und NGM leben Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, um im Median zehn Monate länger im Vergleich zu Patienten, die mit der zVT behandelt werden.

4.3.2.3.3 Morbidität: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie – 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 4-79: Operationalisierung von *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	<p>Die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> (Time to Next Treatment, TTNT) ist ein in der Studie CHRYSALIS post hoc definierter Endpunkt, operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation und dem Datum der nächsten systemischen Krebstherapie oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die keinen Therapiewechsel erfahren haben oder einen unbekanntem Status hinsichtlich ihres Therapiewechsels aufweisen, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Erfassung der Erkrankung zensiert. Patienten mit keiner Erfassung der Erkrankung nach Baseline werden zum Tag 1 zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p> <p>Bei der CHRYSALIS Einzeldarstellung wird die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
CRISP	<p>Die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> (Time to Next Treatment, TTNT) ist ein in CRISP post hoc definierter Endpunkt, operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Indextherapie und dem Datum der nächsten systemischen Krebstherapie oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die keinen Therapiewechsel erfahren haben oder einen unbekanntem Status hinsichtlich ihres Therapiewechsels aufweisen, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Erfassung der Erkrankung zensiert. Patienten mit keiner Erfassung der Erkrankung nach Baseline werden zum Tag 1 zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 27. April 2017 bis zum 30. Juni 2021.</p> <p>Bei der CRISP Einzeldarstellung wird die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
NGM	<p>Die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> (Time to Next Treatment, TTNT) ist ein in NGM post hoc definierter Endpunkt, operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Indextherapie und dem Datum der nächsten systemischen Krebstherapie oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die keinen Therapiewechsel erfahren haben oder einen unbekanntem Status hinsichtlich ihres Therapiewechsels aufweisen, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Erfassung der Erkrankung zensiert. Patienten mit keiner Erfassung der Erkrankung nach Baseline werden zum Tag 1 zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 20. September 2013 bis zum 08. Juli 2021.</p> <p>Bei der NGM Einzeldarstellung wird die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>

Studie	Operationalisierung
Vergleiche CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	<p>Die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> (Time to Next Treatment, TTNT) ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studien- oder Indextherapie und dem Datum der nächsten systemischen Krebstherapie oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die keinen Therapiewechsel erfahren haben oder einen unbekanntem Status hinsichtlich ihres Therapiewechsels aufweisen, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Erfassung der Erkrankung zensiert. Patienten mit keiner Erfassung der Erkrankung nach Baseline werden zum Tag 1 zensiert.</p> <p>Es werden jeweils die unter CHRYSLIS, CRISP und NGM genannten Datenschnitte verwendet.</p> <p>Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSLIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet. Das mediane Gesamtüberleben mit korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven wird mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet.</p> <p>Bei der Propensity Score Matching Methode mit Berechnung des Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) wird im ersten Schritt ein Propensity Score mittels logistischer Regression berechnet. Das Hazard Ratio für den Behandlungseffekt ergibt sich dann mittels eines Cox Proportional Hazard Model, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSLIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Das HR für die Multivariable Regression wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden.</p>

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.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSLIS	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
CRISP	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
NGM	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Vergleiche CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Verzerrungspotenzial der Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wird für die Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

Verzerrungspotenzial CRISP

Beim CRISP-Register handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Auf Endpunktebene ist die Erhebung des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* in CRISP nicht verblindet. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden. Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert.

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

Verzerrungspotenzial NGM

Der Vergleich der Studie CHRYSALIS mit versorgungsnahen Daten aus CRISP und NGM ist nicht-randomisiert. Weder die Patienten noch behandelnde Personen sind verblindet. Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Die Erhebung des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* in NGM erfolgt nicht verblindet. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden. Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert.

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

Verzerrungspotenzial der durchgeführten Vergleiche

Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

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.

CHRYSALIS

Tabelle 4-81: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie		
CHRYSALIS ^c	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Zum dritten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (57,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,42 Monate.

*CRISP*Tabelle 4-82: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie		
CRISP ^d	5/7 (71,4%)	6,74 [3,25; n.a.]

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021.
b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar
Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des CRISP Hauptanalyseset 5 Ereignisse (71,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,74 Monate.

NGM

Tabelle 4-83: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Gesamtüberleben		
NGM ^d	23/27 (85,2%)	3,94 [3,06; 6,93]

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021.
b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin
Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des NGM Hauptanalysesets zeigen sich 23 Ereignisse (85,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,94 Monate.

*Gepoolt CRISP/NGM*Tabelle 4-84: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie		
Gepoolt CRISP/NGM ^d	28/34 (82,4%)	5,36 [3,25; 6,93]

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.

b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.

c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.

Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin

Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) zeigen sich 28 Ereignisse (82,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,36 Monate.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* - Hauptanalyse

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^a	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie							
Chrysalis ^g vs. CRISP ^h	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	5/7 (71,4%)	6,74 [3,25; n.a.]	0,41 [0,16; 1,02] p=0,0549	n.a. ⁱ	n.a. ⁱ
Chrysalis ^g vs. NGM ^h	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	23/27 (85,2%)	3,94 [3,06; 6,93]	0,39 [0,23; 0,67] p=0,0005	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0138	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	28/34 (82,4%)	5,36 [3,25; 6,93]	0,39 [0,25; 0,63] p<0,0001	0,48 [0,29; 0,81] p=0,0058	0,39 [0,24; 0,61] p<0,0001

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.
 b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.
 c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.
 e: Das HR für den Behandlungseffekt ergibt sich mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.
 f: Das HR berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmetastasen, Alter).
 g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).
 h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.
 i: Für Ereigniszahlen unter 10 Ereignisse werden keine Adjustierungen vorgenommen.

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

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^a	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)							

CRISP

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des CRISP Hauptanalysesets) 5 Ereignisse (71,4%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 6,74 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,41 [0,16; 1,02]; p=0,0549).

Für die 7 Behandlungslinien im CRISP-Register werden aufgrund der kleinen Ereigniszahl (< 10 Ereignisse) keine Adjustierungen für PSM ATT und die multivariable Regression vorgenommen.

NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des NGM Hauptanalysesets) 23 Ereignisse (85,2%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 3,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,23; 0,67]; p=0,0005).

Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 6,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,26; 0,86]; p=0,0138).

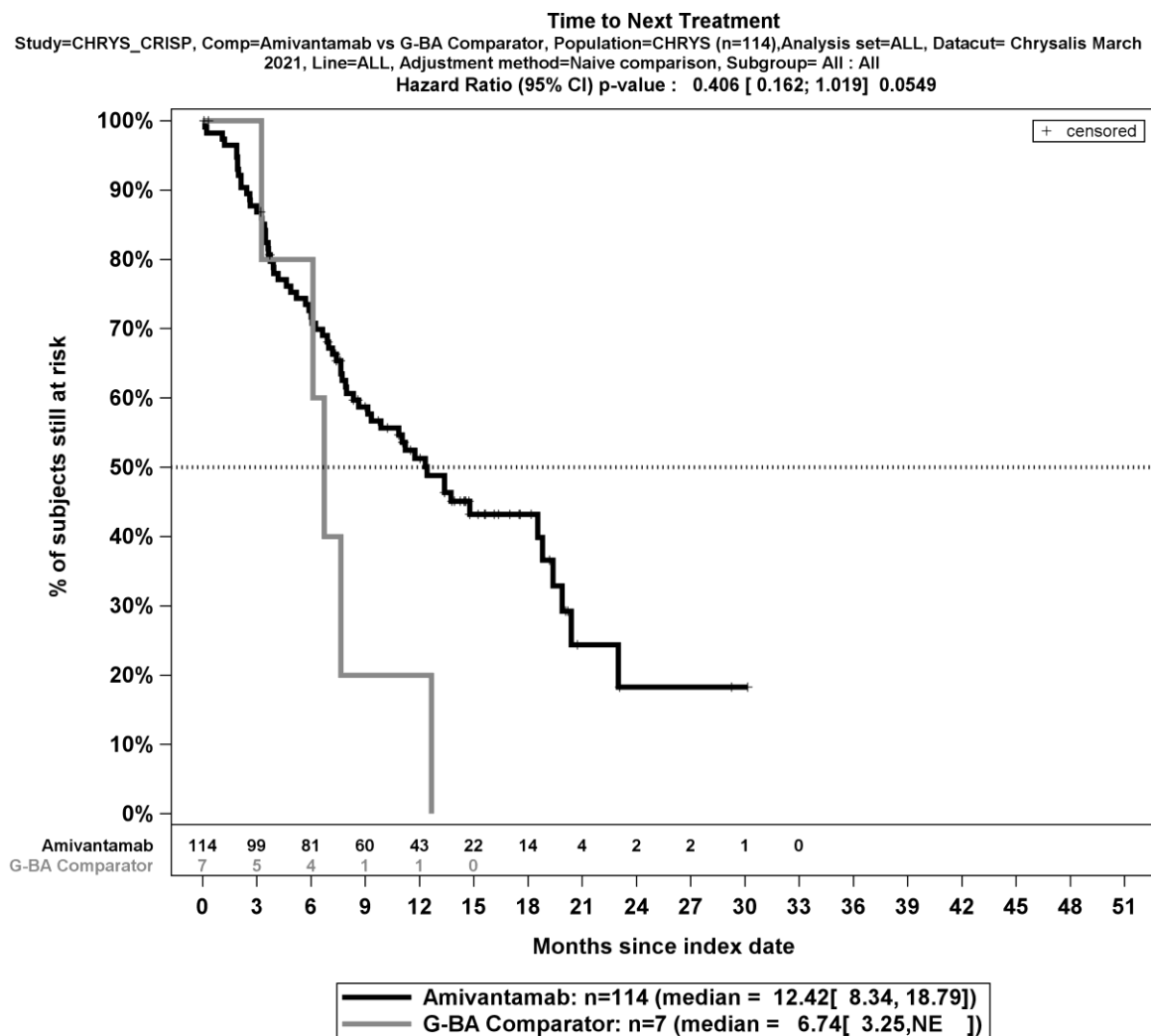
Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 3,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003).

Gepoolt CRISP und NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 28 Ereignisse (82,4%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 5,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,25; 0,63]; p<0,0001).

Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 6,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,29; 0,81]; p=0,0058).

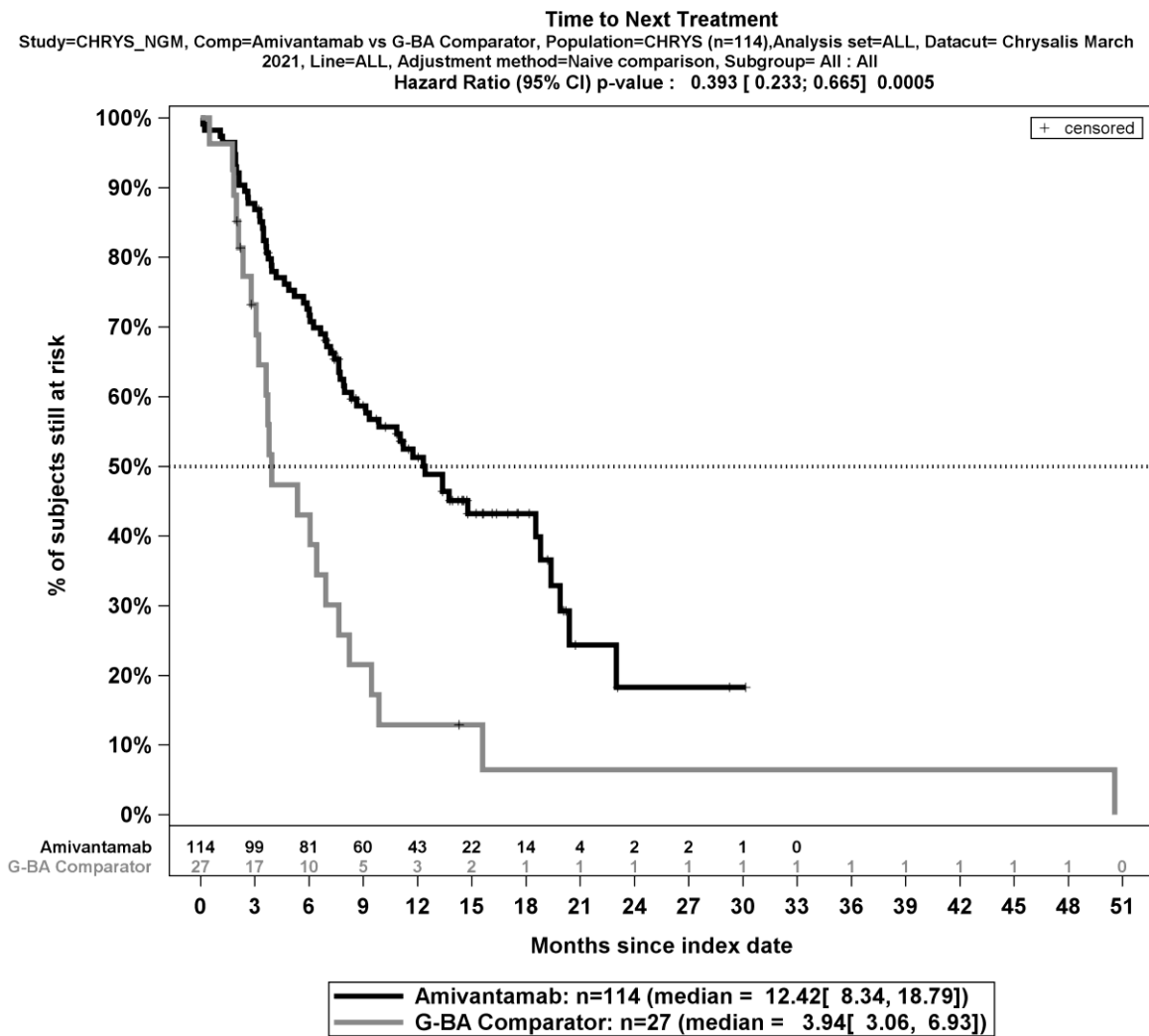
Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 5,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,24; 0,61]; p<0,0001).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY5ALIS und CRISP (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (30.06.2021) – naiver Vergleich

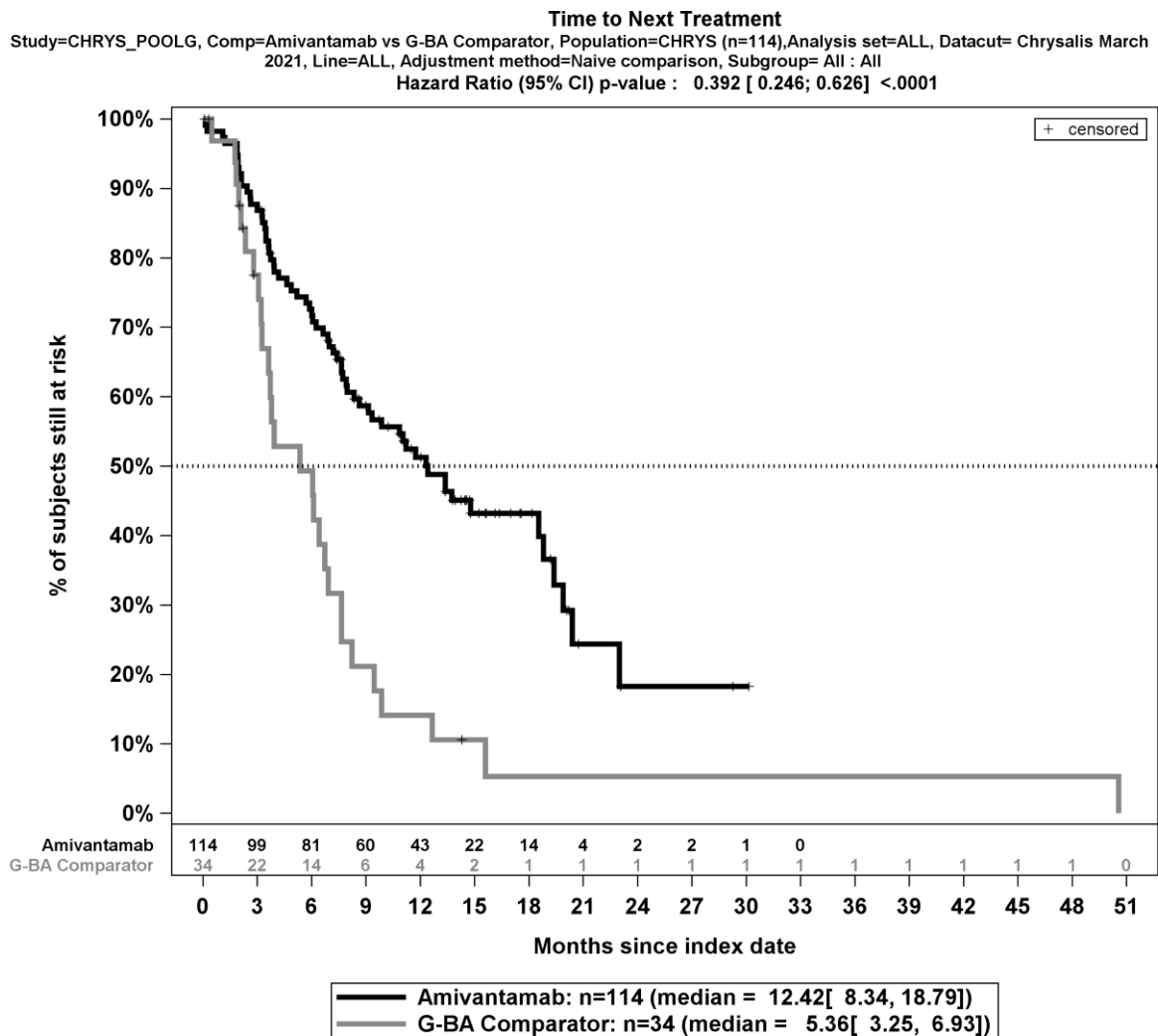
CHRY5: CHRY5ALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, N bzw. NE: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY5ALIS und NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (08.07.2021) – naiver Vergleich

CHRY5: CHRY5ALIS, CI: Konfidenzintervall, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie							
<i>Hauptanalyse</i>							
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	28/34 (82,4%)	5,36 [3,25; 6,93]	0,39 [0,25; 0,63] p<0,0001	0,48 [0,29; 0,81] p=0,0058	0,39 [0,24; 0,61] p<0,0001
<i>Sensitivitätsanalysen</i>							
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	26/31 (83,9%)	5,36 [3,25; 6,93]	0,38 [0,24; 0,61] p<0,0001	0,47 [0,34; 0,65] p<0,0001	0,38 [0,23; 0,63] p=0,0001
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	25/31 (80,6%)	6,04 [3,22; 6,93]	0,41 [0,25; 0,66] p=0,0002	0,51 [0,36; 0,71] p<0,0001	0,41 [0,25; 0,67] p=0,0004
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	9/12 (75,0%)	3,25 [1,77; 7,66]	0,26 [0,14; 0,49] p<0,0001	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001	0,26 [0,14; 0,48] p<0,0001

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

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	8/11 (72,7%)	3,61 [1,77; 7,66]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009	0,28 [0,20; 0,40] p<0,0001	0,28 [0,13; 0,60] p=0,0011
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	8/11 (72,7%)	3,61 [1,77; 7,66]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0011	0,29 [0,20; 0,41] p<0,0001	0,29 [0,13; 0,62] p=0,0014
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Das HR für den Behandlungseffekt ergibt sich mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>f: Das HR berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM) und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter).</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>							

Es zeigen sich bei den naiven und den adjustierten Analysen des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit den G-BA-Komparatoren im Gepoolten Analyseset zu den Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 und den jeweiligen Analysen mit Einschluss der ersten und letzten Behandlungslinie je Patienten konsistente Ergebnisse.

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 28 Ereignisse (82,4%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 5,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,25; 0,63]; $p<0,0001$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,29; 0,81]; $p=0,0058$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,24; 0,61]; $p<0,0001$).

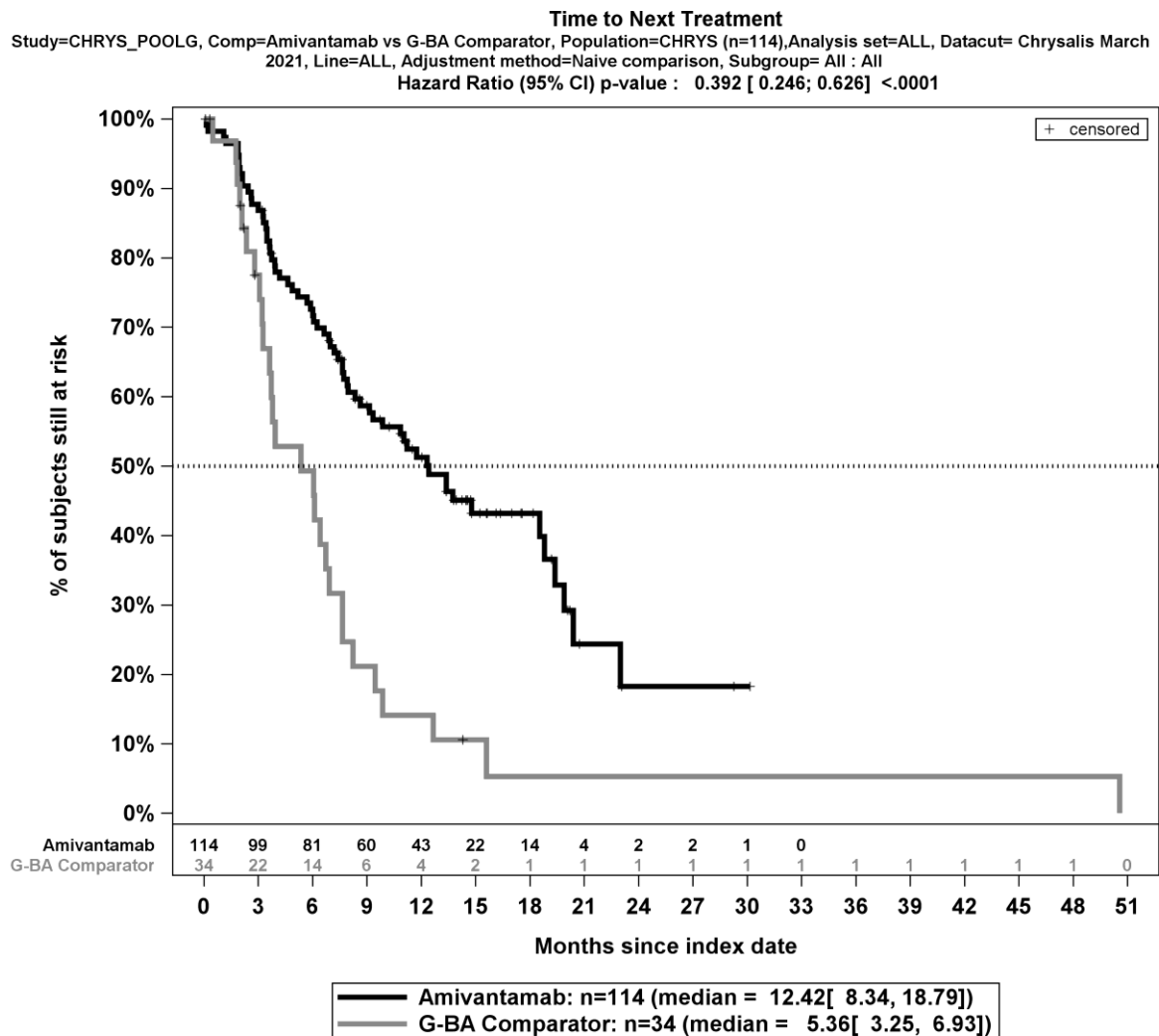
Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator der Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) 26 Ereignisse (83,9%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 5,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,24; 0,61]; $p<0,0001$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,34; 0,65]; $p<0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,23; 0,63]; $p=0,0001$).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (80,6%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,25; 0,66]; $p=0,0002$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,51 [0,36; 0,71]; $p<0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,25; 0,67]; $p=0,0004$).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 9 Ereignisse (75,0%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 3,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,26 [0,14; 0,49]; $p<0,0001$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,29 [0,16; 0,53]; $p<0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,26 [0,14; 0,48]; $p<0,0001$).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 8 Ereignisse (72,7%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 3,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,28 [0,13; 0,59]; $p=0,0009$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,28 [0,20; 0,40]; $p<0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,28 [0,13; 0,60]; $p=0,0011$).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 65 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 8 Ereignisse (72,7%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 12,42 und 3,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,29 [0,14; 0,61]; $p=0,0011$). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,29 [0,20; 0,41]; $p<0,0001$). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,29 [0,13; 0,62]; $p=0,0014$).

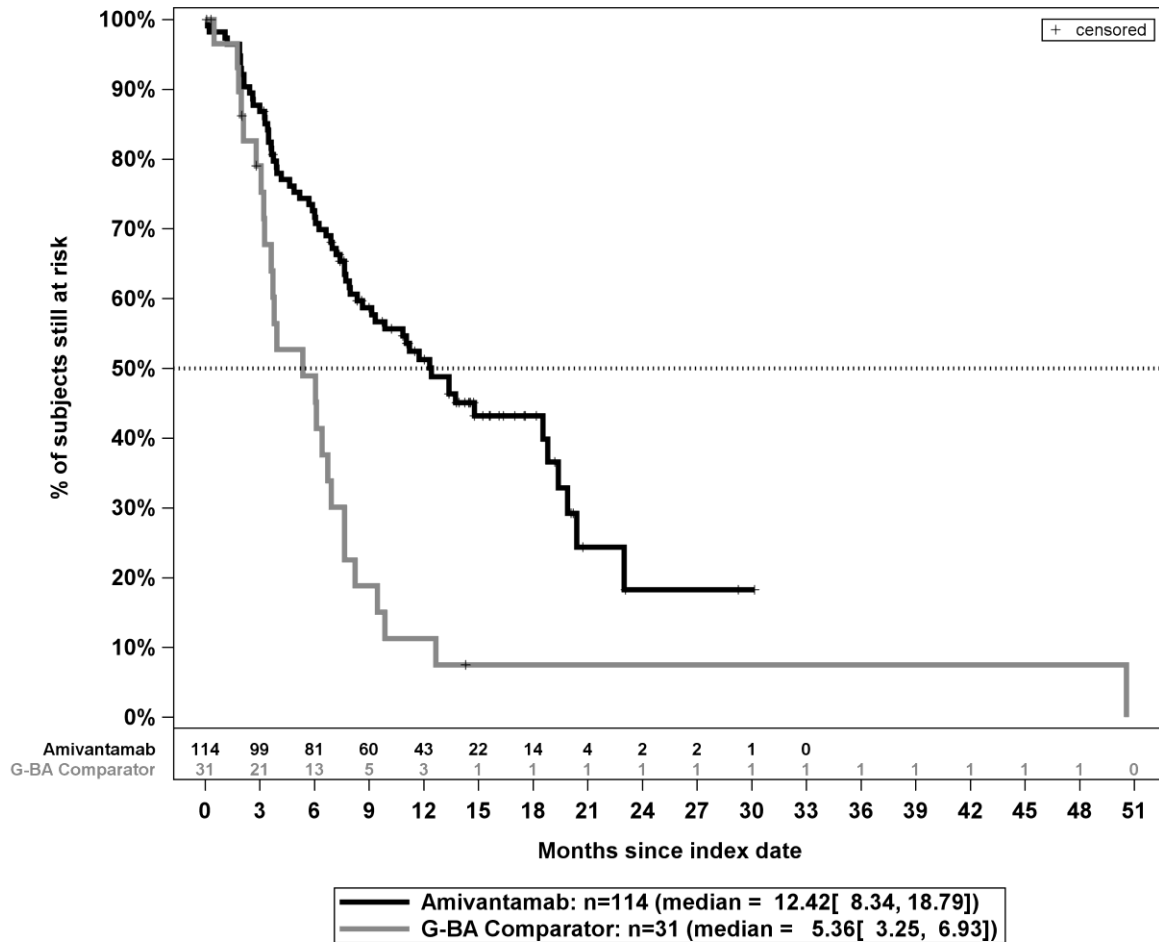


Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

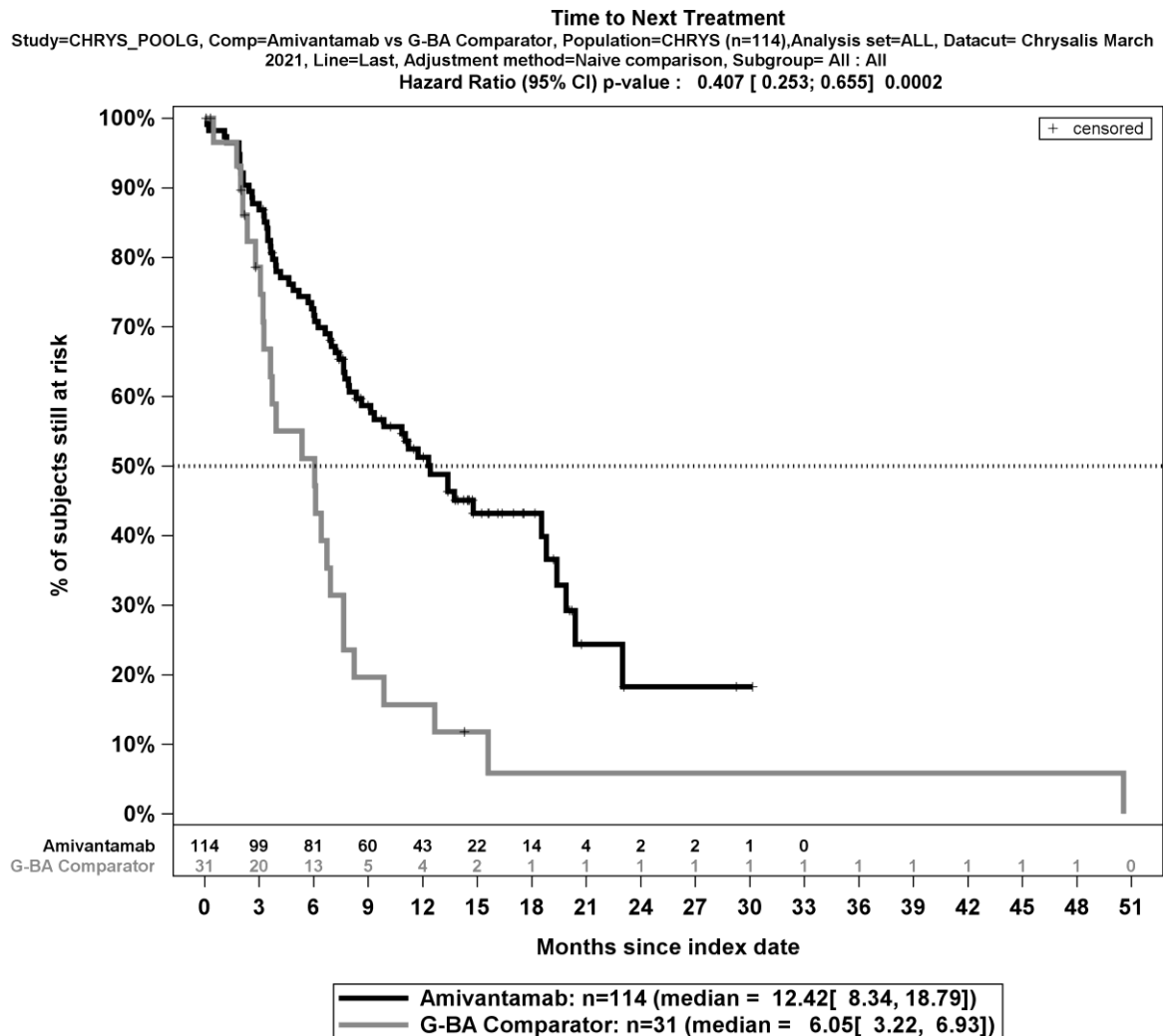
Time to Next Treatment
 Study=CHRY_S_POOLG, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=CHRY_S (n=114), Analysis set=ALL, Datacut= Chrysalis March 2021, Line=First, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.382 [0.239; 0.611] <.0001



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

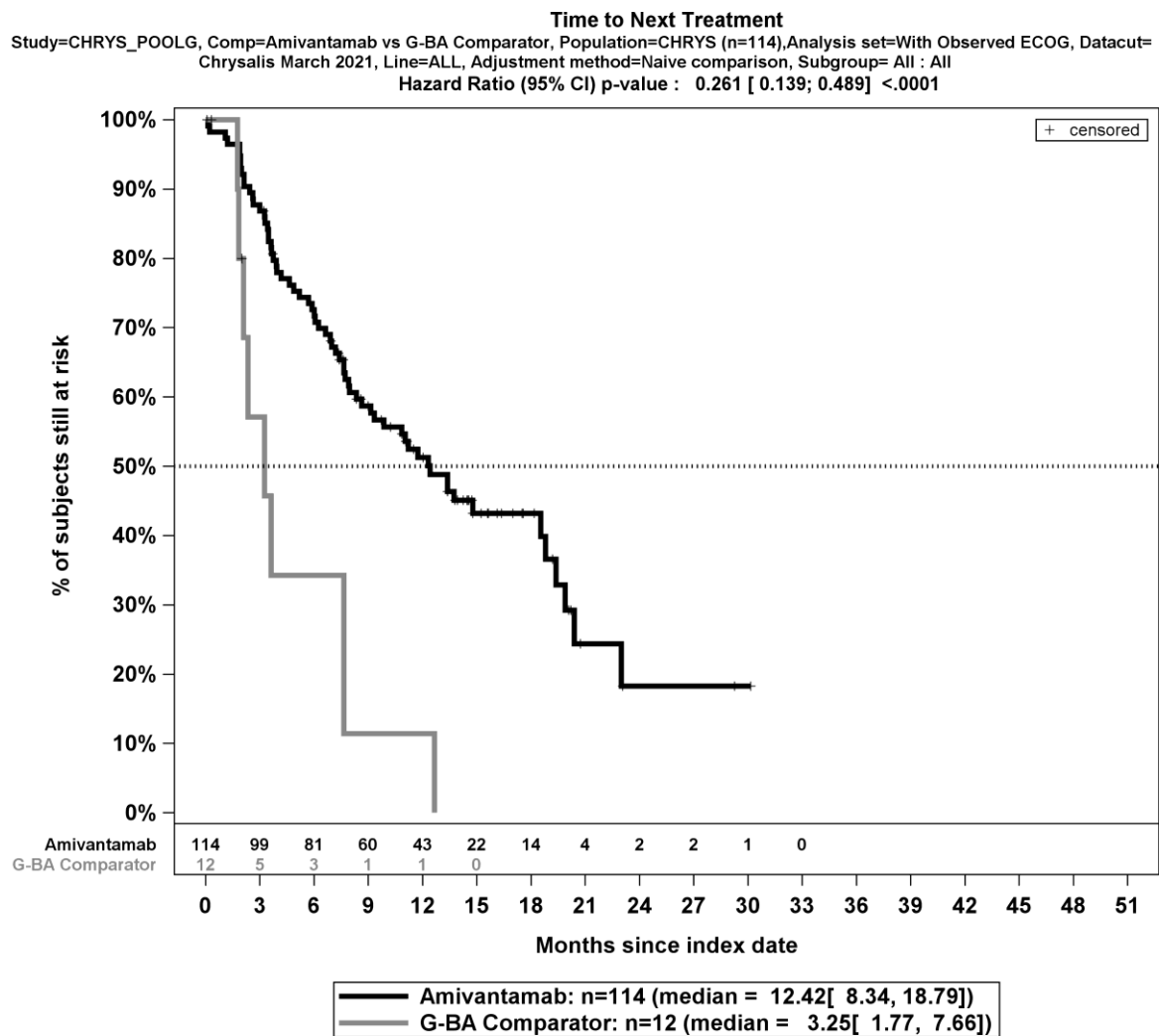
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

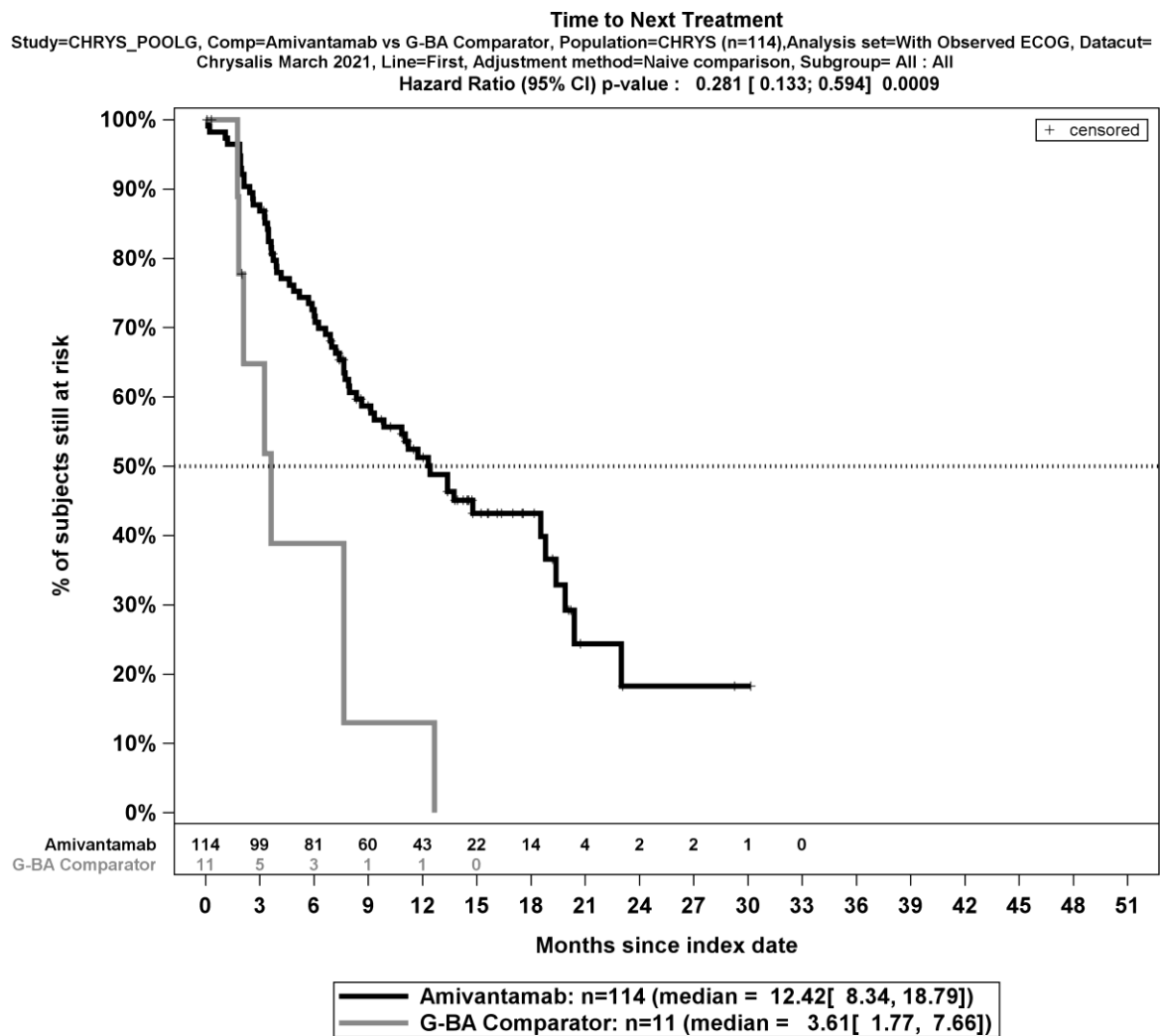
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

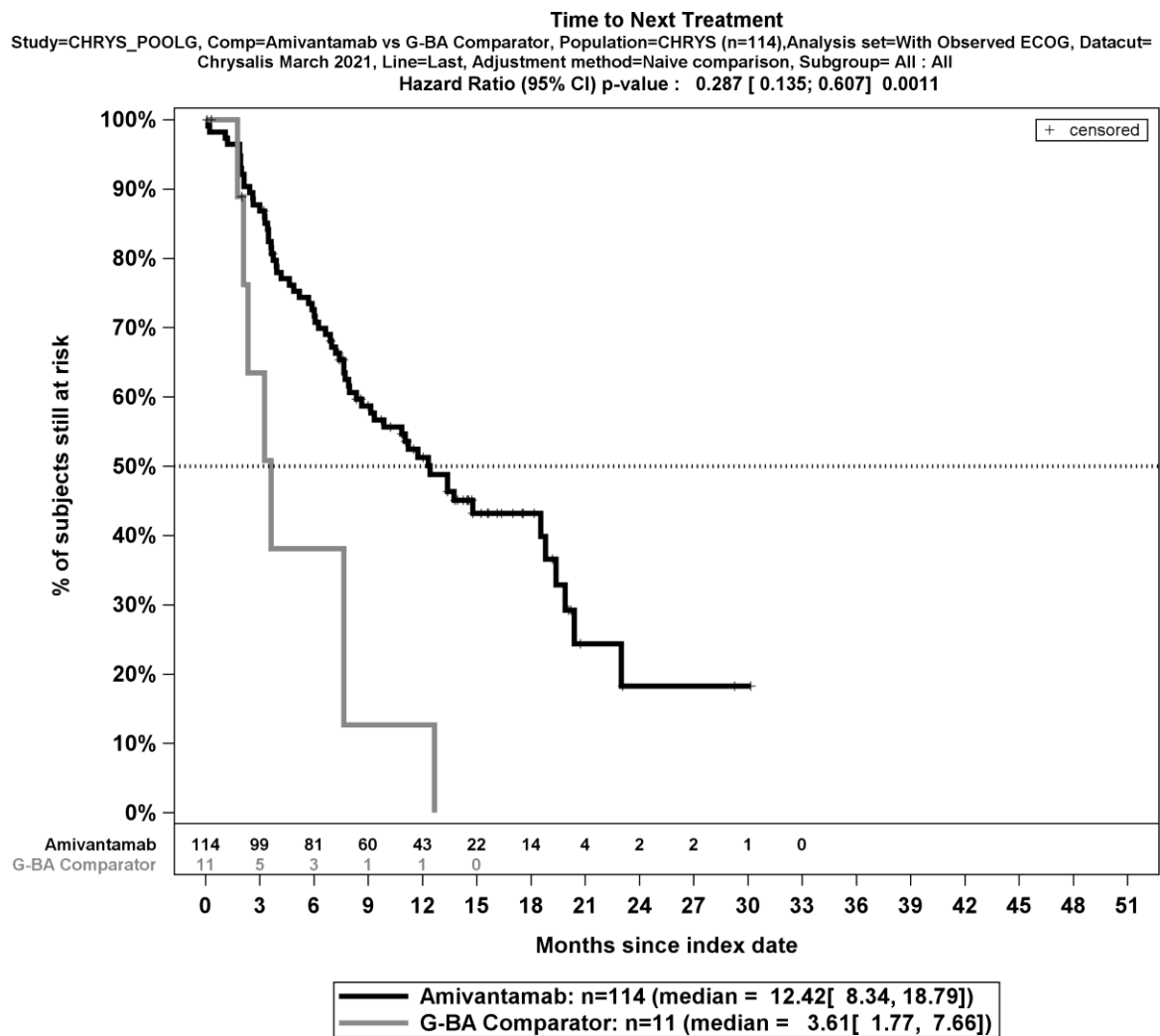


Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM

(Sensitivitätsanalyset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM

(Sensitivitätsanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRYSALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Tumoransprechen – 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 4-87: Operationalisierung von *Allgemeine Ansprechrates* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSLIS	<p>Definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen (gemäß RECIST v1.1 Kriterien).</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p>
CRISP	<p>Definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen (gemäß klinisch relevantem Ansprechen in der Versorgungsrealität).</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde und für die das Ansprechen auswertbar ist (Response Evaluable Set). Der Auswertungszeitraum umfasst den 27. April 2017 bis zum 30. Juni 2021.</p>
NGM	<p>Definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen (gemäß klinisch relevantem Ansprechen in der Versorgungsrealität, es erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien).</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde und für die das Ansprechen auswertbar ist (Response Evaluable Set). Der Auswertungszeitraum umfasst den 20. September 2013 bis zum 08. Juli 2021.</p>
Vergleiche CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	<p>Definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen (gemäß RECIST v1.1 Kriterien in CHRYSLIS und gemäß klinisch relevantem Ansprechen in der Versorgungsrealität bei CRISP bzw. NGM. In NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien).</p> <p>Es werden jeweils die unter CHRYSLIS, CRISP und NGM genannten Datenschnitte verwendet. Im Hauptteil des Dossiers finden sich ausschließlich die Ergebnisse des Odds Ratio (OR). Die Ergebnisse des Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) werden in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p>Für den naiven Vergleich werden OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p> <p>Bei der Auswertung unter Verwendung von Propensity Scores ergibt sich das OR, RR, RD aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSLIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Für die Auswertung mittels Multivariabler Regression werden OR, RR und RD mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe (CHRYSLIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet.</p>

Tabelle 4-88: Operationalisierung von *Klinische Nutzenrate* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	Definiert als der Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen, ein partielles Ansprechen oder einen dauerhaften stabilen Erkrankungszustand gemäß RECIST v1.1 Kriterien erreichen (Dauer von mindestens 11 Wochen). Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.
CRISP	Dieser Endpunkt wird im CRISP-Register nicht erhoben.
NGM	Dieser Endpunkt wird in der Forschungsplattform NGM nicht erhoben.
Vergleiche CHRYSA LIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist auf Grund der fehlenden Informationen für die Kontrolle nicht durchführbar.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von *Dauer des Ansprechens* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	Für Patienten mit einem kompletten Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen nach RECIST v1.1) bis zur Progression der Erkrankung oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die keine Progression erlitten haben und am Leben sind oder deren Status unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung der Erkrankung vor dem Start der nachfolgenden Therapie zensiert. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021. Bei der CHRYSA LIS Einzeldarstellung wird die Dauer des Ansprechens mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt und eine Kaplan-Meier Kurve dargestellt.
CRISP	Dieser Endpunkt wird im CRISP-Register nicht erhoben.
NGM	Dieser Endpunkt wird in der Forschungsplattform NGM nicht erhoben.
Vergleiche CHRYSA LIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist auf Grund der fehlenden Informationen für die Kontrolle nicht durchführbar.

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.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Tumoransprechen* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSALIS	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CRISP	n.a.	Nein	n.a.	Ja	Nein	Hoch
NGM	n.a.	Nein	n.a.	Ja	Nein	Hoch
Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Hoch	Nein	n.a.	Ja	Nein	Hoch

Verzerrungspotenzial des Tumoransprechens in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung der Endpunkte zum *Tumoransprechen* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Die Erfassung erfolgt gemäß den RECIST v1.1 Kriterien und wird sowohl durch die Prüfarzte (Investigator, INV) als auch ein unabhängiges Review-Komitee berichtet (Independent Review Committee, IRC). Beide Auswertungen werden im Dossier dargestellt. Das ITT-Prinzip wird für die Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Bei den Endpunkten zum *Tumoransprechen* handelt es sich um objektive Endpunkte, da sie nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben werden. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zum *Tumoransprechen* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial CRISP

Beim CRISP-Register handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Die Erhebung des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate* in CRISP erfolgt nicht verblindet. Die Erhebung umfasst klinisch relevantes Ansprechen. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten. Es werden alle Patienten in die Analysepopulation einbezogen, deren Ansprechen auswertbar ist (Response Evaluable Set). Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Der Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Ansprechrate erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

Aufgrund der fehlenden objektiven Erfassung der Ansprechrate wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* in CRISP insgesamt als hoch eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial NGM

Bei der Forschungsplattform NGM handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Die Erhebung des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate* in NGM erfolgt nicht verblindet. Die Erhebung umfasst klinisch relevantes Ansprechen. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten. Es werden alle Patienten in die Analysepopulation einbezogen, deren Ansprechen auswertbar ist (Response Evaluable Set). Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Der Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Ansprechrate erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann. In NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien.

Aufgrund der fehlenden prospektiven objektiven Erfassung der Ansprechrate wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* in NGM insgesamt als hoch eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial der durchgeführten Vergleiche

Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Da es bei der Definition der Erfassung der Allgemeinen Ansprechrate Unterschiede zwischen der Studie CHRYSALIS (gemäß RECIST v.1.1) und dem CRISP-Register sowie der Forschungsplattform NGM gibt (klinisch relevantes allgemeines Ansprechen in der Versorgungsrealität; in NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien) und der Bericht bei CRISP und NGM ausschließlich durch Ärzte erfolgt, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden und das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingestuft.

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.

CHRYSALIS

Tabelle 4-91 Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* aus der Studie CHRYSSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a
Allgemeine Ansprechrate (INV)	
CHRYSSALIS ^b	42/114 (36,8%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC)	
CHRYSSALIS ^b	49/114 (43,0%)
<p>a: In der Studie CHRYSSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: INV: berichtet durch Prüferärzte, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (36,8%). Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (IRC)* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (43,0%).

Tabelle 4-92: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Klinische Nutzenrate* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a
Klinische Nutzenrate (INV)	
CHRYSALIS ^b	86/114 (75,4%)
Klinische Nutzenrate (IRC)	
CHRYSALIS ^b	84/114 (73,7%)
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: INV: berichtet durch Prüfer, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Klinische Nutzenrate (INV)* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (75,4%). Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Klinische Nutzenrate (IRC)* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (73,7%).

Tabelle 4-93: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dauer des Ansprechens (INV)		
CHRYSALIS ^c	21/42 (50,0%)	12,45 [6,54; 16,13]
Dauer des Ansprechens (IRC)		
CHRYSALIS ^c	27/49 (55,1%)	10,84 [6,90; 14,98]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: INV: berichtet durch Prüfarzte, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Zum dritten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Dauer des Ansprechens (INV)* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,45 Monate. Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Dauer des Ansprechens (IRC)* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (55,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,84 Monate.

*CRISP*Tabelle 4-94: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* aus CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^c	
CRISP ^d	2/5 (40,0%)

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021.
b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.
c: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.
d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, n bzw. N: Anzahl
Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des CRISP Hauptanalysesets 2 Ereignisse (40,0%).

NGM

Tabelle 4-95 Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^c	
NGM ^d	2/19 (10,5%)
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021.</p> <p>b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüferärzte, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>	

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des CRISP Hauptanalysesets 2 Ereignisse (10,5%).

*Gepoolt CRISP/NGM*Tabelle 4-96: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^c	
Gepoolt CRISP/NGM ^d	4/24 (16,7%)

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.

b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.

c: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.

d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.

Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin

Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des Gepoolt CRISP/NGM-Hauptanalysesets 4 Ereignisse (16,7%).

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* - Hauptanalyse

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv OR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f					
Chrysalis ^g vs. CRISP ^h	42/114 (36,8%)	2/5 (40,0%)	0,88 [0,14; 5,45] p=0,8866	n.a. ⁱ	n.a. ⁱ
Chrysalis ^g vs. NGM ^h	42/114 (36,8%)	2/19 (10,5%)	4,96 [1,09; 22,53] p=0,0245	8,64 [2,95; 25,33] p<0,0001	4,83 [1,00; 23,27] p=0,0500
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	2,92 [0,93; 9,11] p=0,0576	2,44 [1,21; 4,91] p=0,0126	2,65 [0,81; 8,68] p=0,1081
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: OR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: OR für das Propensity Score Matching für Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: OR mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmastasen, Alter).</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p>					

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

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv OR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
<p>h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1. i: Für Ereigniszahlen unter 10 Ereignisse werden keine Adjustierungen vorgenommen. Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

CRISP

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des CRISP Hauptanalysesets) 2 Ereignisse (40,0%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich ein kein signifikanter Unterschied (OR=0,88 [0,14; 5,45]; p=0,8866).

Für die 7 Behandlungslinien im CRISP-Register werden aufgrund der kleinen Ereigniszahl (< 10 Ereignisse) keine Adjustierungen für PSM ATT und die multivariable Regression vorgenommen.

NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des NGM Hauptanalysesets) 2 Ereignisse (10,5%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=4,96 [1,09; 22,53]; p=0,0245).

Es zeigt sich bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes im Odds Ratio (OR=8,64 [2,95; 25,33]; p<0,0001).

Es zeigt sich bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes im Odds Ratio (OR=4,83 [1,00; 23,27]; p=0,0500).

Gepoolt CRISP und NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* überleben im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 4 Ereignisse (16,7%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=2,92 [0,93; 9,11]; p=0,0576).

Es zeigt sich bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes im Odds Ratio (OR=2,44 [1,21; 4,91]; p=0,0126).

Es zeigen sich bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung des Odds Ratio (OR=2,65 [0,81; 8,68]; p=0,1081).

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* - Sensitivitätsanalysen

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv OR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f					
Hauptanalyse					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	2,92 [0,93; 9,11] p=0,0576	2,44 [1,21; 4,91] p=0,0126	2,65 [0,81; 8,68] p=0,1081
Sensitivitätsanalysen					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	42/114 (36,8%)	4/23 (17,4%)	2,77 [0,88; 8,69] p=0,0726	2,44 [1,22; 4,88] p=0,0114	2,53 [0,77; 8,36] p=0,1276
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	42/114 (36,8%)	4/21 (19,0%)	2,48 [0,78; 7,86] p=0,1152	2,21 [1,11; 4,42] p=0,0242	2,16 [0,65; 7,22] p=0,2110
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	42/114 (36,8%)	1/9 (11,1%)	4,67 [0,56; 38,62] p=0,1206	4,30 [2,02; 9,15] p=0,0002	6,41 [0,74; 55,33] p=0,0910

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

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv OR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	42/114 (36,8%)	1/8 (12,5%)	4,08 [0,48; 34,35] p=0,1653	4,56 [2,19; 9,48] p<0,0001	6,04 [0,69; 52,80] p=0,1042
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	42/114 (36,8%)	1/8 (12,5%)	4,08 [0,48; 34,35] p=0,1653	5,36 [2,43; 11,81] p<0,0001	6,07 [0,69; 53,04] p=0,1029
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: OR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: OR für das Propensity Score Matching für Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: OR mittels eines generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter)</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüffärzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Es zeigen sich bei den naiven und den adjustierten Analysen des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit den G-BA-Komparatoren im Gepoolten Analyseset zu den Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 und den jeweiligen Analysen mit Einschluss der ersten und letzten Behandlungslinie je Patienten konsistente Ergebnisse.

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 4 Ereignisse (16,7%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=2,92 [0,93; 9,11]; p=0,0576). Bei Betrachtung des mit PSM ATT adjustierten Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=2,44 [1,21; 4,91]; p=0,0126). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Odds Ratio kein signifikanter Unterschied (OR=2,65 [0,81; 8,68]; p=0,1081).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 4 Ereignisse (17,4%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=2,77 [0,88; 8,69]; p=0,0726). Bei Betrachtung des mit PSM ATT adjustierten Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=2,44 [1,22; 4,88]; p=0,0114). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Odds Ratio kein signifikanter Unterschied (OR=2,53 [0,77; 8,36]; p=0,1276).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 4 Ereignisse (19,0%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=2,48 [0,78; 7,86]; p=0,1152). Bei Betrachtung des mit PSM ATT adjustierten Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=2,21 [1,11; 4,42]; p=0,0242). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Odds Ratio kein signifikanter Unterschied (OR=2,16 [0,65; 7,22]; p=0,2110).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 1 Ereignis (11,1%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=4,67 [0,56; 38,62]; p=0,1206). Bei Betrachtung des mit PSM ATT adjustierten Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=4,30 [2,02; 9,15]; p=0,0002). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Odds Ratio kein signifikanter Unterschied (OR=6,41 [0,74; 55,33]; p=0,0910).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 1 Ereignis (12,5%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=4,08 [0,48; 34,55]; p=0,1653). Bei Betrachtung des mit PSM ATT adjustierten Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=4,56 [2,19; 9,48]; p<0,0001). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Odds Ratio kein signifikanter Unterschied (OR=6,04 [0,69; 52,80]; p=0,1042).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 1 Ereignis (12,5%). Bei Betrachtung des Odds Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OR=4,08 [0,48; 34,35]; p=0,1653). Bei Betrachtung des mit PSM ATT adjustierten Odds Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (OR=5,36 [2,43; 11,81]; p<0,0001). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Odds Ratio kein signifikanter Unterschied (OR=6,07 [0,69; 53,04]; p=0,1029).

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – 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 4-99: Operationalisierung von *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSLIS	<p>Das <i>Progressionsfreie Überleben</i> wurde in der Studie CHRYSLIS als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation und dem Datum der Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch kein Progressionsereignis hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p> <p>Bei der CHRYSLIS Einzeldarstellung wird das mediane Progressionsfreie Überleben mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
CRISP	<p>Das <i>Progressionsfreie Überleben</i> wurde in CRISP als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Indextherapie und dem Datum der Krankheitsprogression (klinisch relevante Progression in der Versorgungsrealität) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch kein Progressionsereignis hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 27. April 2017 bis zum 30. Juni 2021.</p> <p>Bei der CRISP Einzeldarstellung wird das mediane Progressionsfreie Überleben mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>
NGM	<p>Das <i>Progressionsfreie Überleben</i> wurde in NGM als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Indextherapie und dem Datum der (klinisch relevante Progression in der Versorgungsrealität, es erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch kein Progressionsereignis hatte, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 20. September 2013 bis zum 08. Juli 2021.</p> <p>Bei der NGM Einzeldarstellung wird das mediane Progressionsfreie Überleben mittels Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier Kurve kann der Darstellung des Vergleiches entnommen werden.</p>

<p>Vergleiche CHRYSA LIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM</p>	<p>Das <i>Progressionsfreie Überleben</i> wird definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Verabreichung der Studien- oder Indextherapie und dem Datum der Progression (gemäß RECIST v1.1 Kriterien in CHRYSA LIS und gemäß klinisch relevanter Progression in der Versorgungsrealität bei CRISP bzw. NGM. In NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der noch kein Progressionsereignis hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung ohne Progression zensiert.</p> <p>Es werden jeweils die unter CHRYSA LIS, CRISP und NGM genannten Datenschnitte verwendet.</p> <p>Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSA LIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet. Das mediane Gesamtüberleben mit korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven wird mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet.</p> <p>Bei der Propensity Score Matching Methode mit Berechnung des Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) wird im ersten Schritt ein Propensity Score mittels logistischer Regression berechnet. Das Hazard Ratio für den Behandlungseffekt ergibt sich dann mittels eines Cox Proportional Hazard Model, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSA LIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Das HR für die Multivariable Regression wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden.</p>
---	---

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.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSA LIS	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CRISP	n.a.	Nein	n.a.	Ja	Nein	Hoch
NGM	n.a.	Nein	n.a.	Ja	Nein	Hoch
Vergleiche CHRYSA LIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Verzerrungspotenzial des Progressionsfreien Überlebens in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Die Erfassung der Progression erfolgt gemäß den RECIST v1.1 Kriterien und wird sowohl durch die Prüfer (Investigator, INV) als auch ein unabhängiges Review-Komitee berichtet (Independent Review Committee, IRC). Beide Auswertungen werden im Dossier dargestellt. Das ITT-Prinzip wird für die Efficacy-Population der Studie CHRYSALIS adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Bei dem Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, da er nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfern als auch durch das unabhängige Review Komitee erhoben wird. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *progressionsfreies Überleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial CRISP

Beim CRISP-Register handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Die Erhebung des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in CRISP erfolgt nicht verblindet. Die Erhebung umfasst klinisch relevante Progression. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden. Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

Aufgrund der fehlenden objektiven Erfassung der Progression wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in CRISP insgesamt als hoch eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial NGM

Bei der Forschungsplattform NGM handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene treffen.

Die Erhebung des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in NGM erfolgt nicht verblindet. Die Erhebung umfasst klinisch relevante Progression. Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden. Es wurden auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte

Berichterstattung identifiziert. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann. In NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien

Aufgrund der fehlenden prospektiven objektiven Erfassung der Progression wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in NGM insgesamt als hoch eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial der durchgeführten Vergleiche

Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Da es bei der Definition der Erfassung der Progression Unterschiede zwischen der Studie CHRYSALIS (gemäß RECIST v.1.1), dem CRISP-Register sowie der Forschungsplattform NGM gibt (im Vergleich zu klinisch relevanter Progression in der Versorgungsrealität; in NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien) und der Bericht ausschließlich durch Prüfarzte erfolgt, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden und das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingestuft.

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.

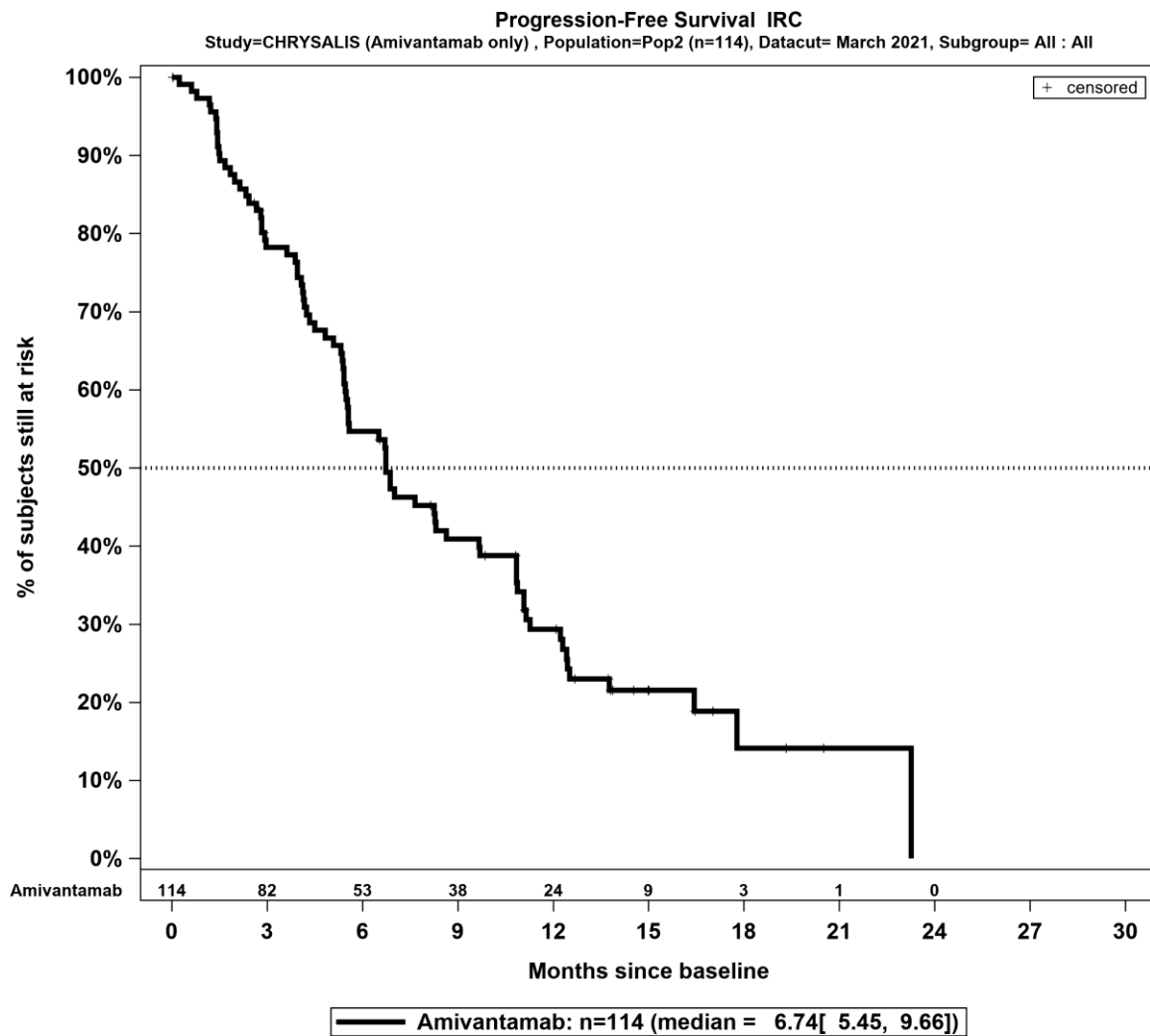
CHRYSALIS

Tabelle 4-101: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus der Studie CHRYALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Progressionsfreies Überleben (INV)		
CHRYALIS ^c	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]
Progressionsfreies Überleben (IRC)		
CHRYALIS ^c	80/114 (70,2%)	6,74 [5,45; 9,66]
<p>a: In der Studie CHRYALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: INV: berichtet durch Prüferärzte, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Behandlungsarm 81 Ereignisse (71,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,93 Monate. Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (IRC)* im Behandlungsarm 80 Ereignisse (70,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,74 Monate.

Aufgrund der besser vergleichbaren Operationalisierung wurden vergleichende Analysen nur für die durch Prüfärzte berichtete Auswertung (INV) gemacht. Die KM Kurve für die INV Auswertung ist im Vergleich enthalten. Zur Vollständigkeit ist in der folgenden Abbildung die KM Kurve der durch das Independent Review Committee (IRC) berichtete Endpunkt dargestellt.



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (IRC)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

n bzw. N: Anzahl, IRC: berichtet durch Independent Review Committee

*CRISP*Tabelle 4-102: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus der Studie CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Progressionsfreies Überleben (INV)		
CRISP ^d	5/7 (71,4%)	6,41 [3,15; n.a.]

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021.
b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar
Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Zum Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des CRISP Hauptanalysesets 5 Ereignisse (71,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,41 Monate.

NGM

Tabelle 4-103: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Progressionsfreies Überleben (INV)		
NGM ^d	20/27 (74,1%)	4,86 [2,50; 6,04]
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021.</p> <p>b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>		

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des NGM Hauptanalysesets 20 Ereignisse (74,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate.

*Gepoolt CRISP/NGM*Tabelle 4-104: Einzeldarstellung der Ergebnisse für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben aus Gepoolt CRISP/NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Studie	Multikomparator ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Progressionsfreies Überleben (INV)		
Gepoolt CRISP/NGM ^d	25/34 (73,5%)	4,96 [2,66; 6,11]
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>		

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Analyseset mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Multikomparator-Arm des Gepoolt CRISP/NGM-Hauptanalysesets 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,96 Monate.

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (INV)* - Hauptanalyse

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Progressionsfreies Überleben (INV)							
Chrysalis ^g vs. CRISP ^h	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	5/7 (71,4%)	6,41 [3,15; n.a.]	0,66 [0,27; 1,65] p=0,3766	n.a. ⁱ	n.a. ⁱ
Chrysalis ^g vs. NGM ^h	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	20/27 (74,1%)	4,86 [2,50; 6,04]	0,43 [0,28; 0,68] p=0,0002	0,48 [0,32; 0,71] p=0,0003	0,45 [0,29; 0,69] p=0,0002
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	25/34 (73,5%)	4,96 [2,66; 6,11]	0,47 [0,32; 0,70] p=0,0001	0,55 [0,37; 0,82] p=0,0031	0,49 [0,33; 0,71] p=0,0002

a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.
b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.
c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.
e: Das HR für den Behandlungseffekt ergibt sich mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.
f: Das HR berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmastasen, Alter).
g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).
h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.
i: Für Ereigniszahlen unter 10 Ereignisse werden keine Adjustierungen vorgenommen.

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

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)							

CRISP

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Behandlungsarm (Amivantamab) 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des CRISP Hauptanalysesets) 5 Ereignisse (71,4%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 6,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,66 [0,27; 1,65]; p=0,3766).

Für die 7 Behandlungslinien im CRISP-Register werden aufgrund der kleinen Ereigniszahl (< 10 Ereignisse) keine Adjustierungen für PSM ATT und die multivariable Regression vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3).

NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Behandlungsarm (Amivantamab) 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des NGM Hauptanalysesets) 20 Ereignisse (74,1%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,28; 0,68]; p=0,0002).

Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,32; 0,71]; p=0,0003).

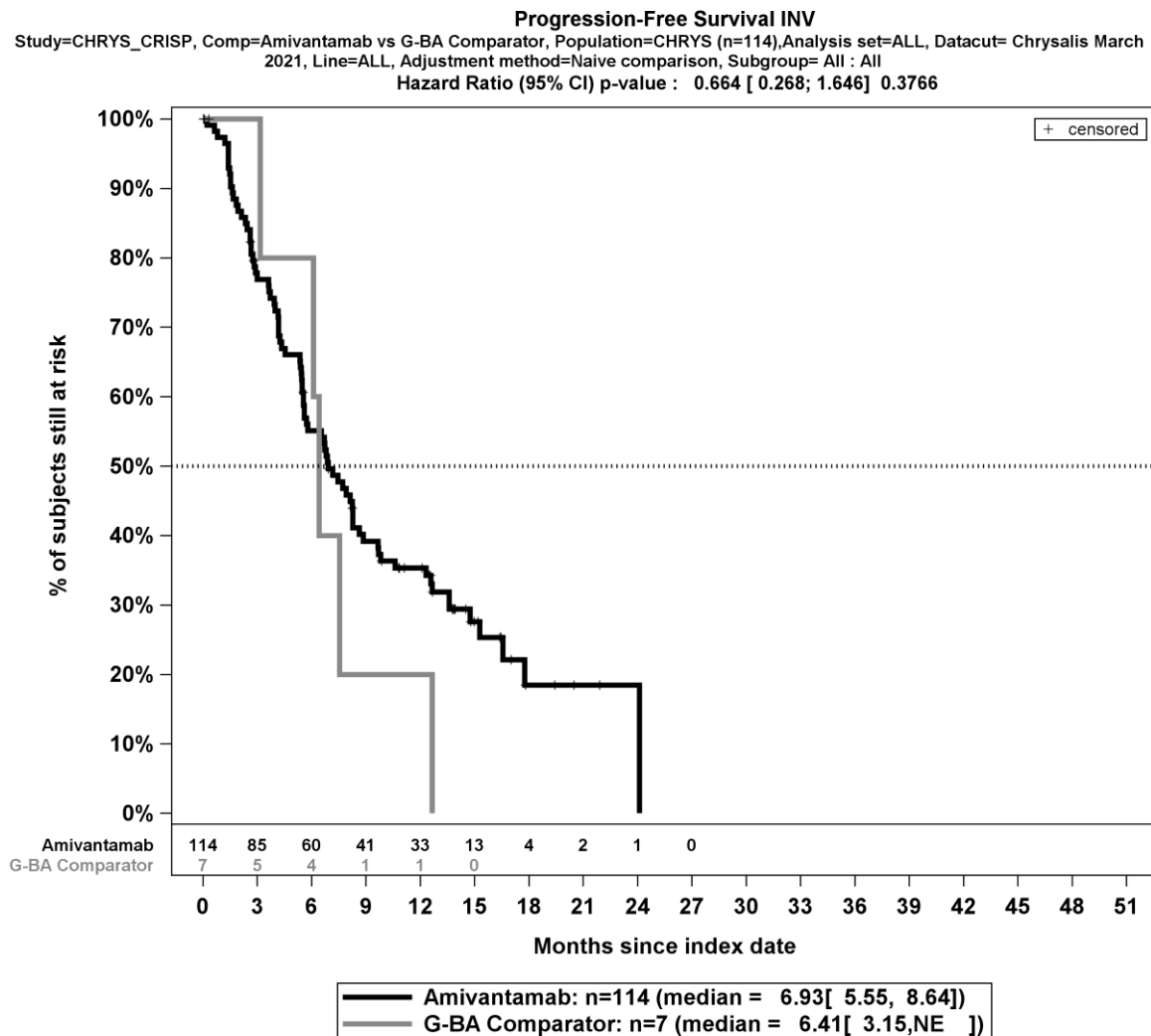
Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,45 [0,29; 0,69]; p=0,0002).

Gepoolt CRISP und NGM

Es zeigen sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* im Behandlungsarm (Amivantamab) 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,32; 0,70]; p=0,0001).

Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit PSM ATT adjustierten Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,55 [0,37; 0,82]; p=0,0031).

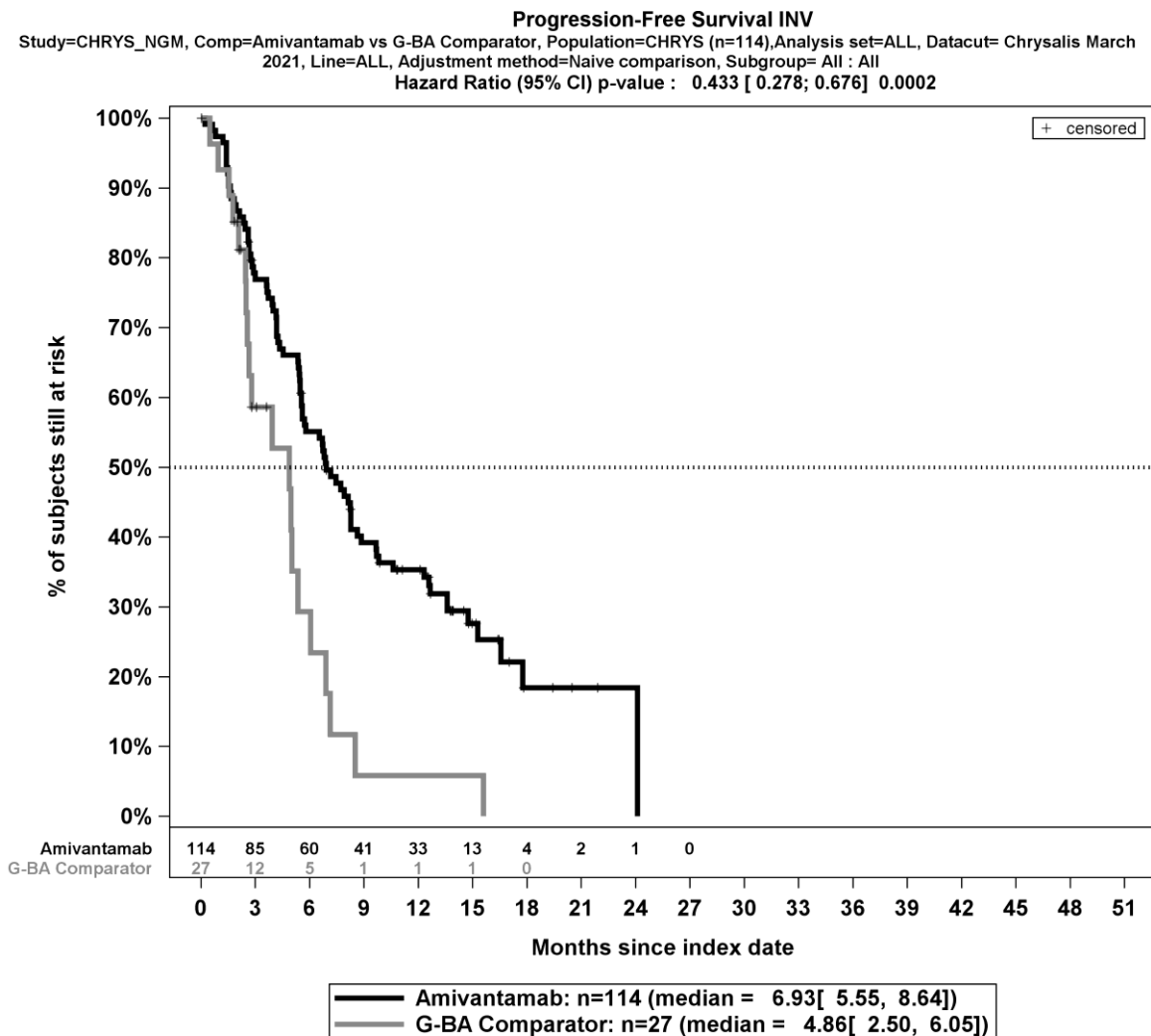
Die mediane Zeit zum Ereignis bei der mit multivariabler Regression adjustierten Analyse des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,33; 0,71]; p=0,0002).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* aus dem Vergleich zwischen CHRYVALIS und CRISP (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (30.06.2021) – naiver Vergleich

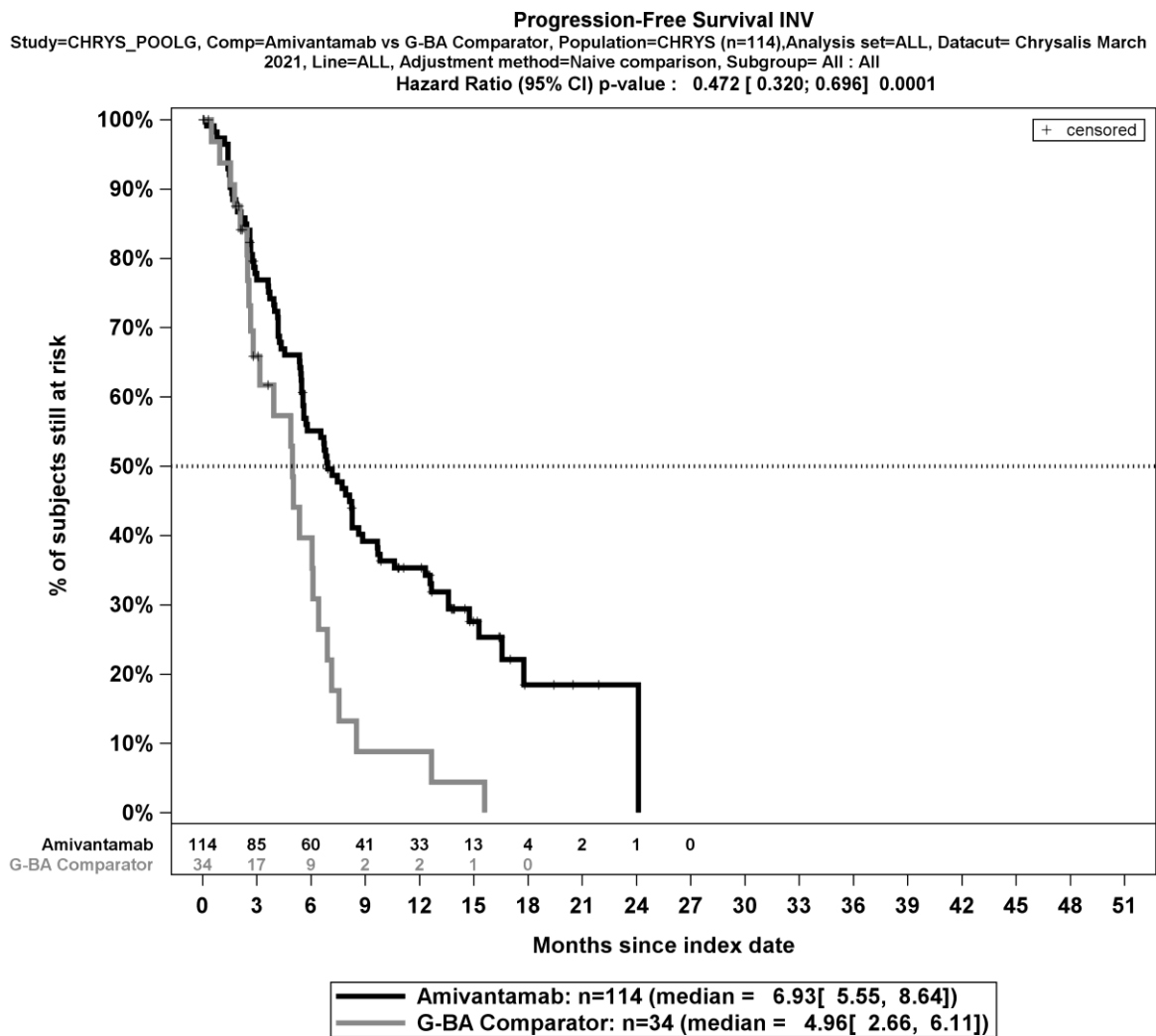
CHRYIS: CHRYVALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüferärzte, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* aus dem Vergleich zwischen CHRY5ALIS und NGM (Hauptanalyseset) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Datenschnitt (08.07.2021) – naiver Vergleich

CHRY5: CHRY5ALIS, CI: Konfidenzintervall, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüfärzte, NGM: Netzwerk Genomische Medizin



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* aus dem Vergleich zwischen CHRYLIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyse) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRYL: CHRYLIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüfarzte, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (INV)* - Sensitivitätsanalysen

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^a	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Progressionsfreies Überleben (INV)							
<i>Hauptanalyse</i>							
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	25/34 (73,5%)	4,96 [2,66; 6,11]	0,47 [0,32; 0,70] p=0,0001	0,55 [0,37; 0,82] p=0,0031	0,49 [0,33; 0,71] p=0,0002
<i>Sensitivitätsanalysen</i>							
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	23/31 (74,2%)	4,96 [2,66; 6,11]	0,44 [0,27; 0,71] p=0,0008	0,53 [0,38; 0,74] p=0,0002	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0020
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	23/31 (74,2%)	4,96 [2,66; 6,11]	0,47 [0,29; 0,75] p=0,0016	0,53 [0,38; 0,74] p=0,0002	0,49 [0,30; 0,81] p=0,0051
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	6/12 (50,0%)	6,90 [1,77; n.a.]	0,63 [0,35; 1,12] p=0,1134	0,88 [0,49; 1,59] p=0,6816	0,66 [0,39; 1,12] p=0,1223

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

Studie	Amivantamab		Multikomparator ^a		Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^a	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^d	PSM ATT ^e	Multivariable Regression ^f
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	5/11 (45,5%)	6,90 [1,77; n.a.]	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4822	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7616	0,76 [0,30; 1,92] p=0,5653
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie							
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	6/11 (54,5%)	6,90 [1,77; n.a.]	0,60 [0,26; 1,40] p=0,2392	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2075	0,64 [0,27; 1,49] p=0,2996
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Das HR für den Behandlungseffekt ergibt sich mittels eines Cox Proportional Hazard Modell, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>f: Das HR berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell, in das als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder einbezogen werden (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter).</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>							

Es zeigen sich bei den naiven und den adjustierten Analysen des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit den G-BA-Komparatoren im Gepoolten Analyseset zu den Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 und den jeweiligen Analysen mit Einschluss der ersten und letzten Behandlungslinie je Patienten konsistente Ergebnisse.

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 25 Ereignisse (73,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,32; 0,70]; p=0,0001). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,55 [0,37; 0,82]; p=0,0031). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,33; 0,71]; p=0,0002).

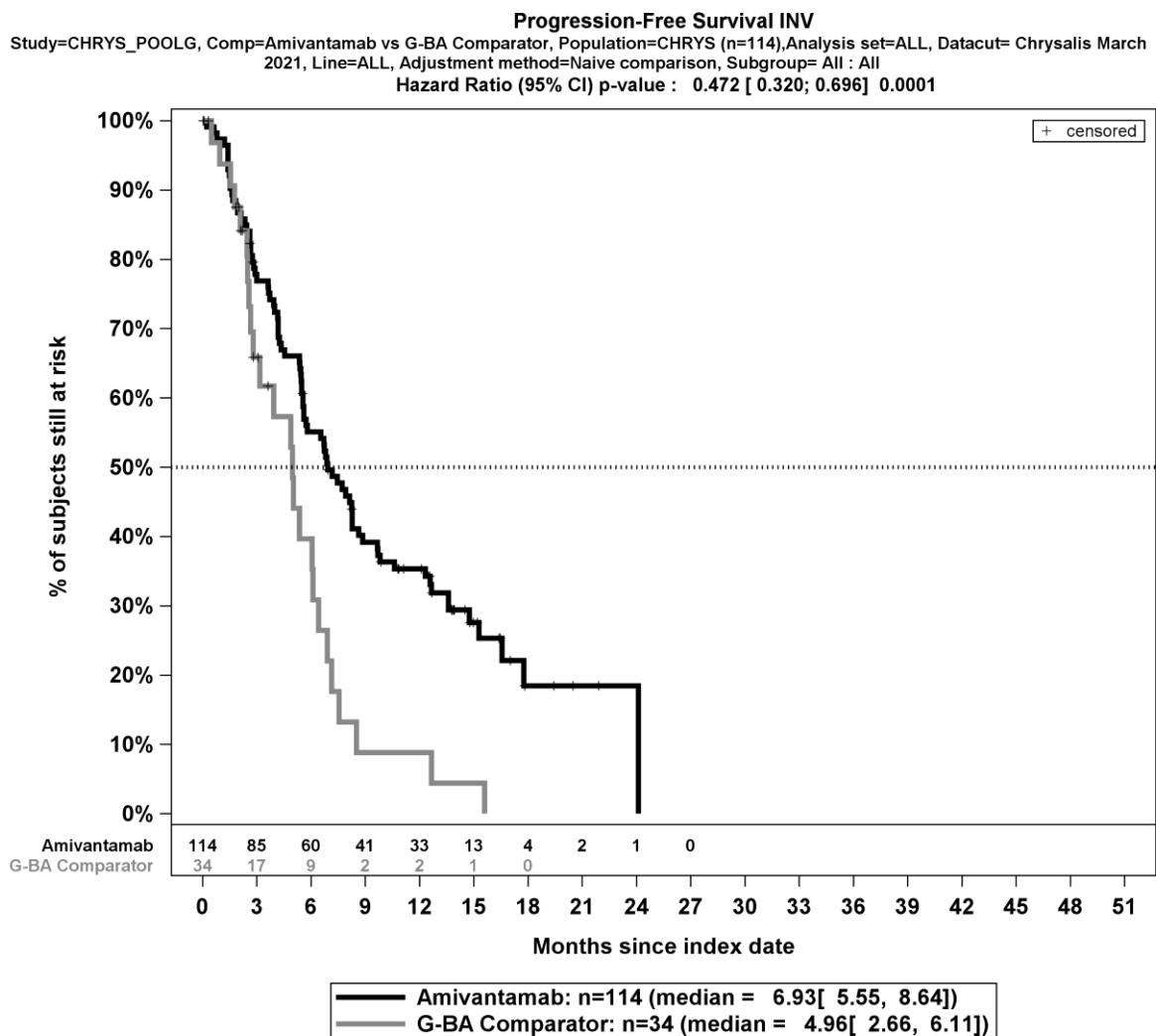
Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 23 Ereignisse (74,2%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,27; 0,71]; p=0,0008). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,53 [0,38; 0,74]; p=0,0002). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,46 [0,28; 0,75]; p=0,0020).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) 23 Ereignisse (74,2%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,29; 0,75]; p=0,0016). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,53 [0,38; 0,74]; p=0,0002). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,30; 0,81]; p=0,0051).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss aller Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 6 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 6,90 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,63 [0,35; 1,12]; p=0,1134). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,88 [0,49; 1,59]; p=0,6816). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR=0,66 [0,39; 1,12]; p=0,1223).

Bei der naiven Analyse mit Einschluss der ersten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 5 Ereignisse (45,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 6,90 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,72 [0,29; 1,49]; p=0,4822). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=1,07 [0,70; 1,63]; p=0,7616). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR=0,76 [0,30; 1,92]; p=0,5653).

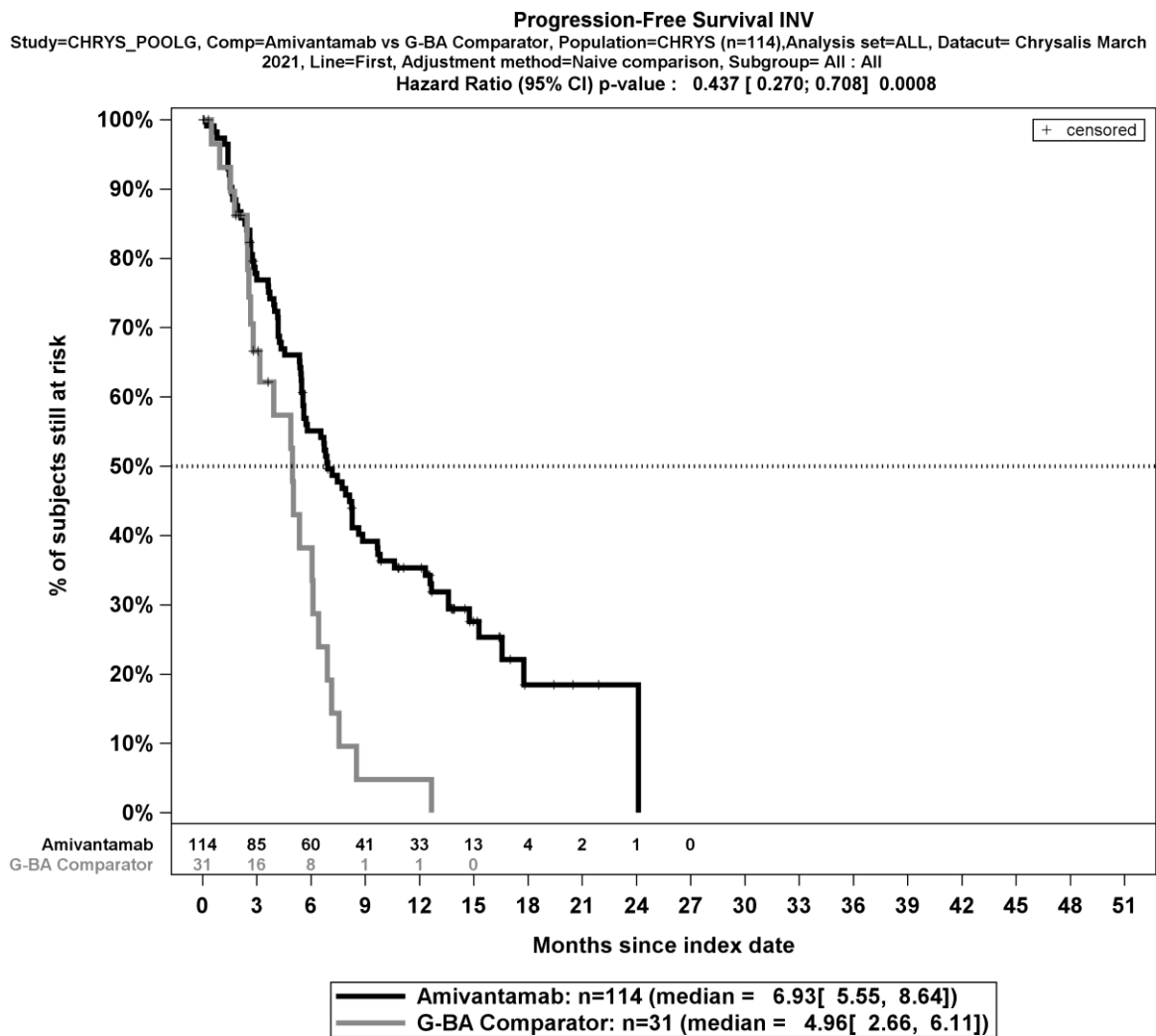
Bei der naiven Analyse mit Einschluss der letzten Behandlungslinien mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich im Behandlungsarm (Amivantamab) zeigen sich 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Sensitivitätsanalysesets) 6 Ereignisse (54,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 6,93 und 6,90 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,60 [0,26; 1,40]; p=0,2392). Bei Betrachtung des PSM ATT adjustierten Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR=0,79 [0,54; 1,14]; p=0,2075). Bei der multivariablen Regression zeigt sich bei der Betrachtung des Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR=0,64 [0,27; 1,49]; p=0,2996).



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

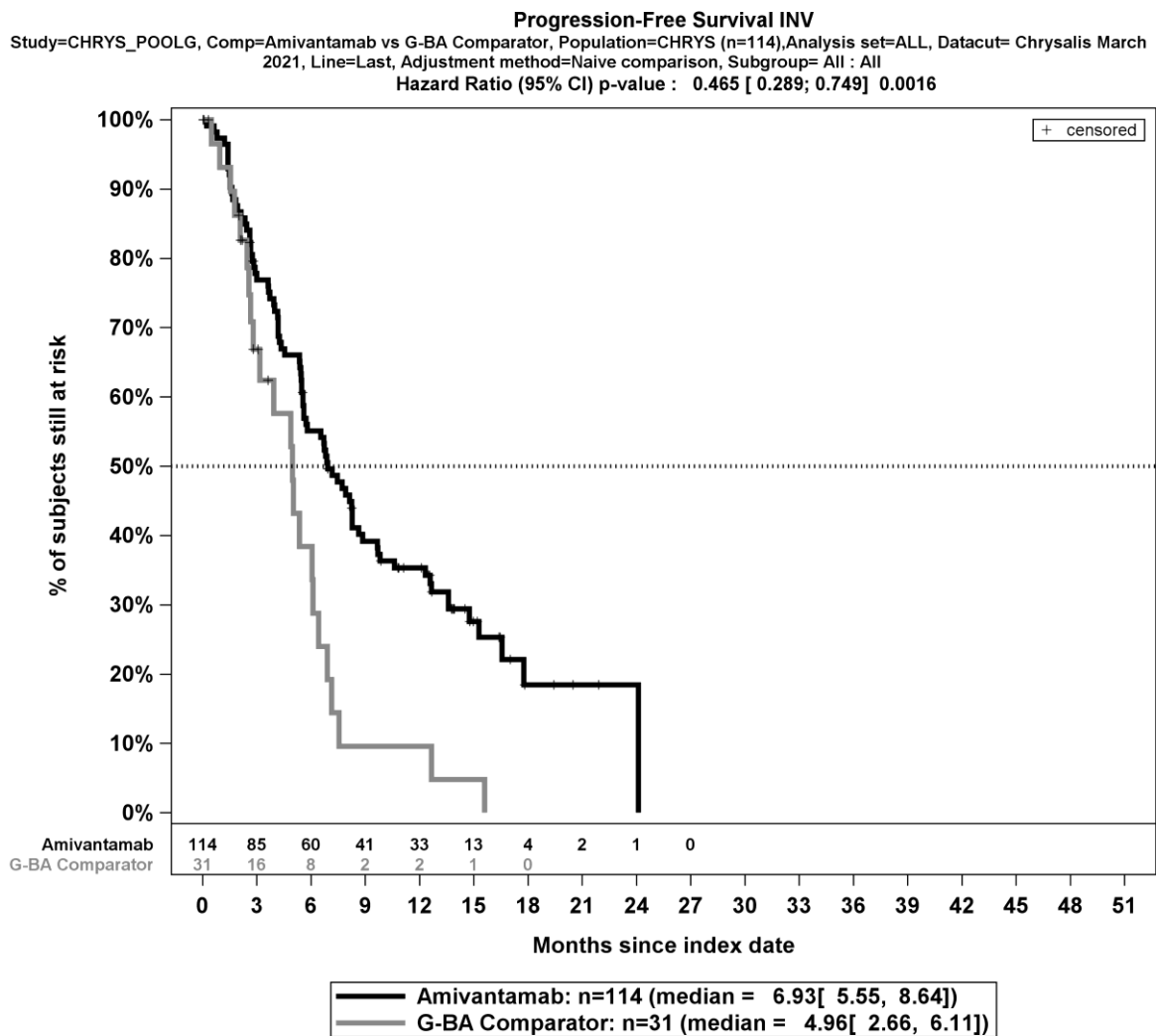
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüffärzte, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich zwischen CHRYALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

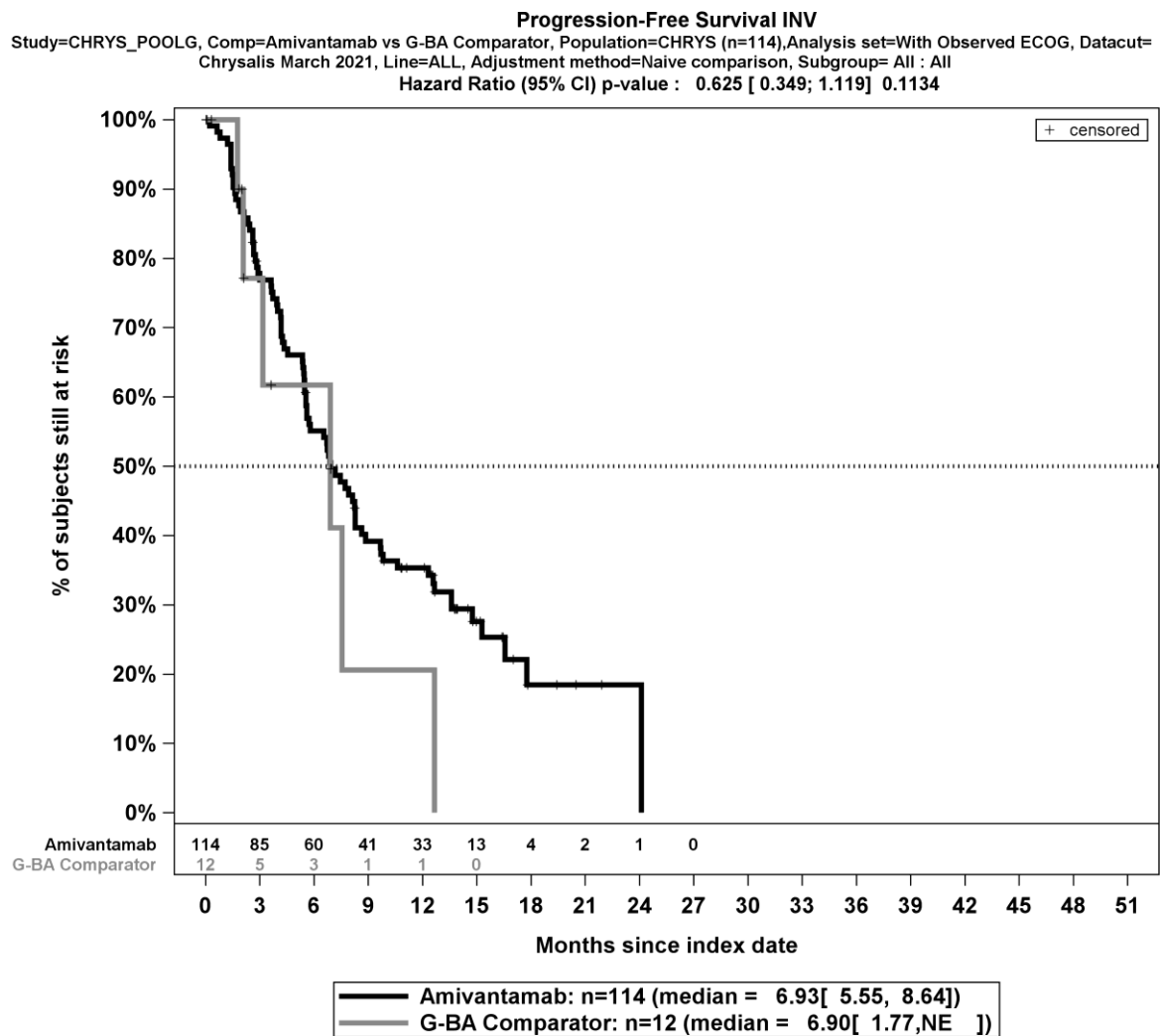
CHRYIS: CHRYALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüfer, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

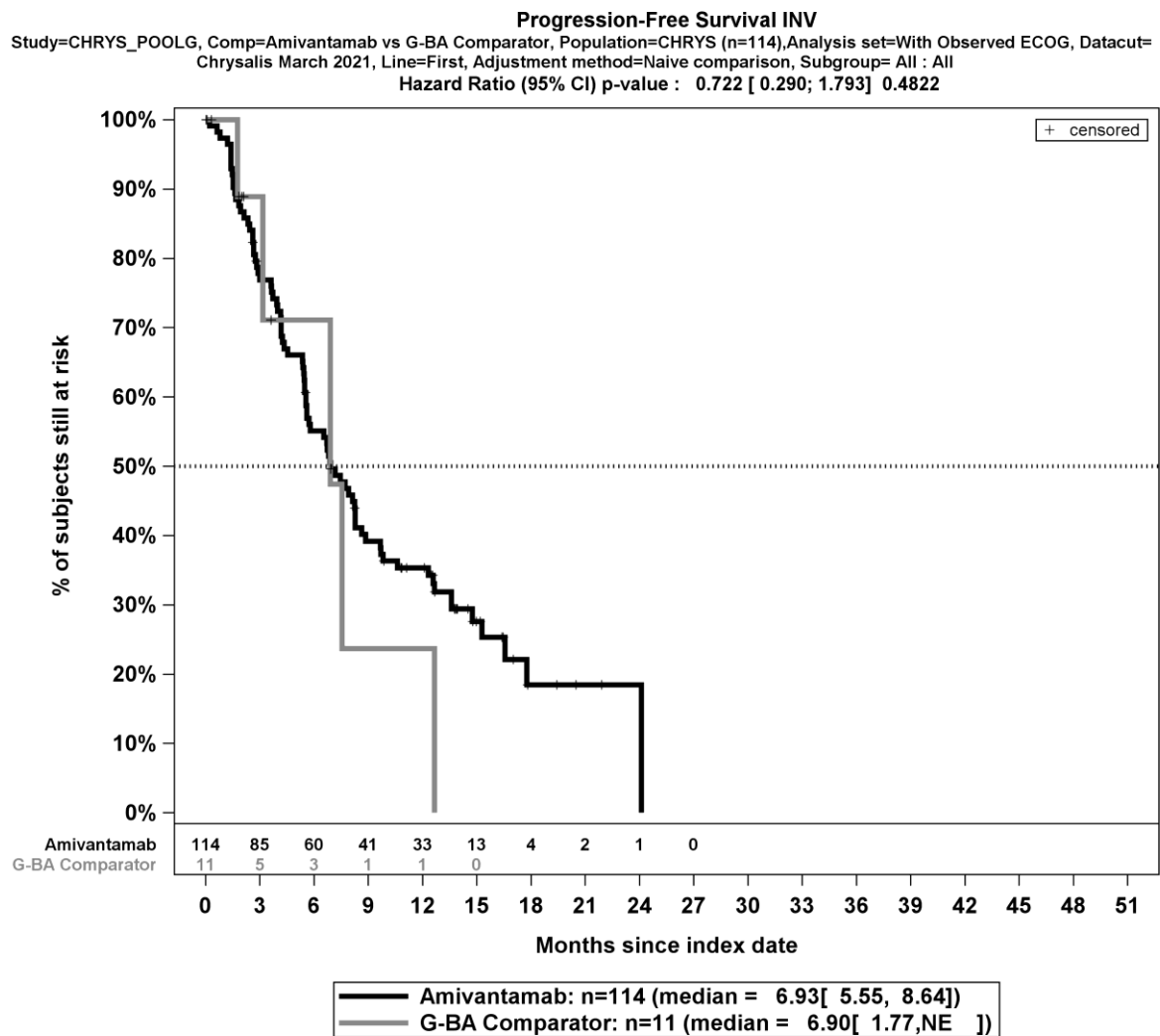
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüferärzte, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

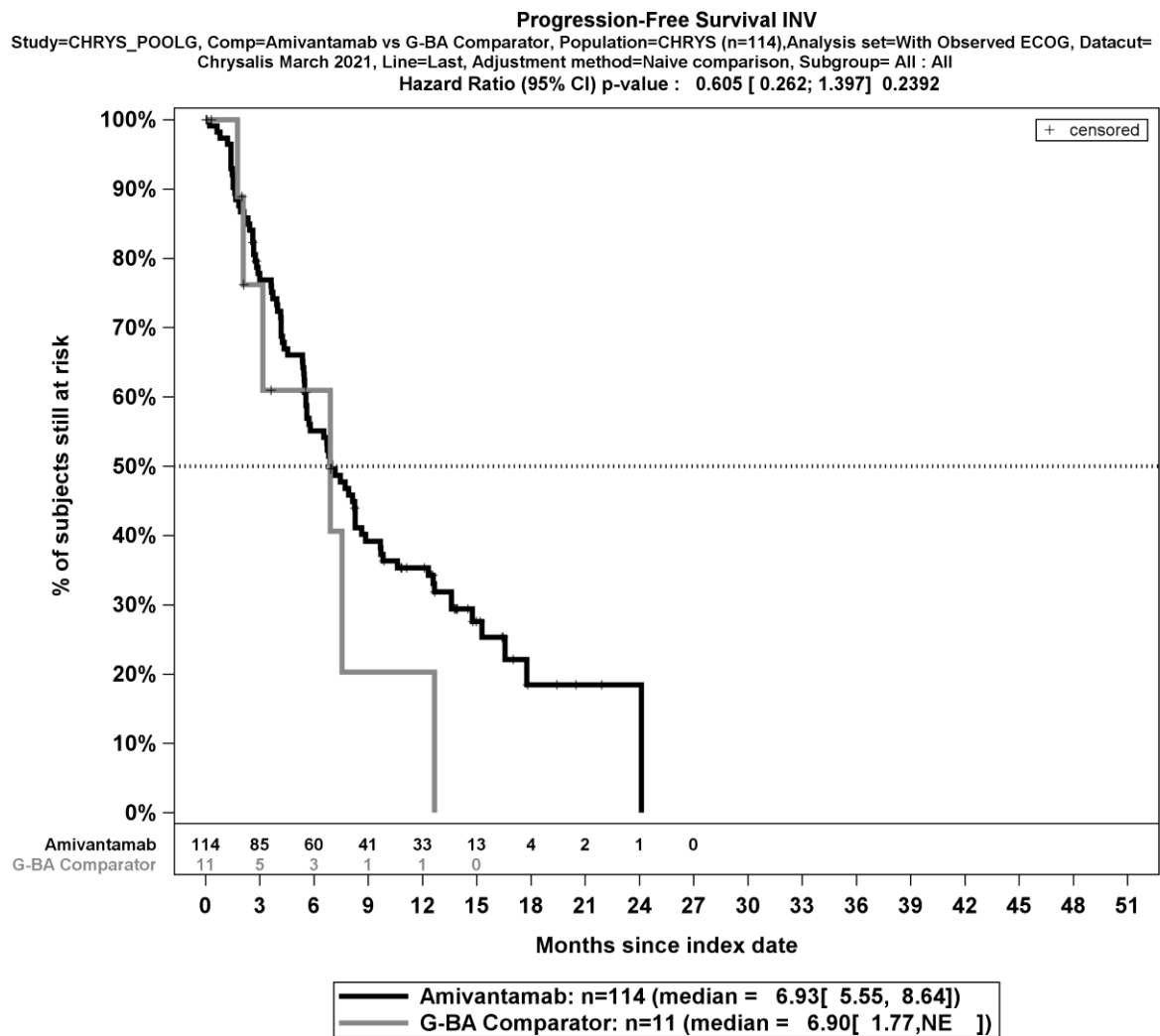
CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüferärzte, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüfarzte, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM



Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich

CHRY_S: CHRY_SALIS, CI: Konfidenzintervall, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, INV: berichtet durch Prüferärzte, n bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM

4.3.2.3.3.6 Morbidität: EQ-5D VAS – 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 4-107: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	<p>Das Instrument <i>EQ-5D-5L</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil aus 5 Dimensionen (je eine Frage für die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Nutzendossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne <i>EQ-5D VAS</i>: Die <i>EQ-5D VAS</i> ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Befragte schätzen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala ein.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen als Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. Als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung oder Verschlechterung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wurde in der Vergangenheit ein Unterschied um ≥ 7 und um ≥ 10 Punkte durch den G-BA akzeptiert. Ergebnisse von Analysen, die einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite verwenden, werden ebenfalls in diesem Nutzendossier dargestellt. Die Mittelwerte (LS-Means) für die Verlaufswerte und die Veränderung gegenüber Baseline werden graphisch dargestellt.</p> <p>Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, die zur Baseline einen Wert haben. Die Rücklaufquoten werden prozentual gemessen an der gesamten Efficacy-Population, an allen Studienteilnehmern in Zentren, die zum Zeitpunkt ihrer Baseline bereits PRO eingesetzt hatten und an allen Studienteilnehmern mit einem Wert zur Baseline.</p> <p>Der <i>EQ-5D VAS</i> wird ab Baseline einmal im Zyklus eingesetzt. Ein Zyklus beträgt 28 Tage. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p>
CRISP	Dieser Endpunkt wird im CRISP-Register nicht erhoben.
NGM	Dieser Endpunkt wird in der Forschungsplattform NGM nicht erhoben.
Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist aufgrund der fehlenden Informationen für die Kontrolle nicht durchführbar.

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.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EQ-5D VAS* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSALIS	n.a.	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch

Verzerrungspotenzial des EQ-5D VAS in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *EQ-5D VAS* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23,7% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate beim Endpunkt *EQ-5D VAS* können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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.

CHRYSALISTabelle 4-109: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* der Studie CHRYSLIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Visite	Gesamte Population ^a		Berichtete Studienzentren ^b		Baseline-Population ^c	
	Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen	
	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)
Zyklus 1 (Baseline)	114	23,7	53	50,9	27	100
Zyklus 2	113	23,9	52	51,9	26	100
Zyklus 3	111	23,4	51	51	25	96
Zyklus 4	108	20,4	51	43,1	22	90,9
Zyklus 5	107	18,7	51	39,2	19	94,7
Zyklus 6	106	19,8	51	41,2	18	100
Zyklus 7	104	15,4	50	32	18	83,3
Zyklus 8	102	16,7	49	34,7	15	100
Zyklus 9	100	14	47	29,8	13	100
Zyklus 10	98	14,3	46	30,4	12	100
Zyklus 11	90	13,3	43	27,9	11	100
Zyklus 12	86	12,8	40	27,5	10	100
Zyklus 13	86	8,1	40	17,5	5	100
Zyklus 14	85	2,4	39	5,1	2	50
Zyklus 15	83	3,6	38	7,9	2	50
Follow-up ^d	100	13	48	27,1	22	54,5

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Efficacy-Population (alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod)).

b: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, deren Studienzentren zum Zeitpunkt der Baseline PRO-Instrumente implementiert hatten.

c: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zur Baseline ein PRO-Instrument erhalten haben.

d: Patienten erhalten 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose letztmalig ein PRO Instrument („Survival Follow Up“).

Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, PRO: Patient reported outcomes, VAS: Visuelle Analogskala

Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* wurde in der Studie CHRYSSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Aus diesem Grund hat nur ein Anteil der Efficacy-Population an der Erhebung teilgenommen. Nach der Implementierung der PRO Instrumente in den Studienzentren haben 50,9% der Patienten einen Fragebogen zur Baseline erhalten. Von den Patienten, die zur Baseline einen Fragebogen erhalten haben, liegt bis zum 13. Zyklus eine hohe Rücklaufquote vor. Der letzte Erhalt eines PRO-Instruments erfolgt 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose.

EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung/Verschlechterung

Tabelle 4-110: *EQ-5D VAS*: Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a
EQ-5D VAS	
Anteil mit Verbesserung \geq MCID 7	
CHRYSSALIS ^b	13/114 (11,4%)
Anteil mit Verbesserung \geq MCID 10	
CHRYSSALIS ^b	13/114 (11,4%)
Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 15	
CHRYSSALIS ^b	10/114 (8,8%)
Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 7	
CHRYSSALIS ^b	16/114 (14,0%)
Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 10	
CHRYSSALIS ^b	16/114 (14,0%)
Anteil mit Verschlechterung Schwellenwert \geq 15	
CHRYSSALIS ^b	12/114 (10,5%)
<p>a: In der Studie CHRYSSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, MCID: Minimal clinical important difference</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (11,4%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (11,4%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (8,8%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 7* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (14,0%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (14,0%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (10,5%).

EQ-5D VAS Verlaufswerte

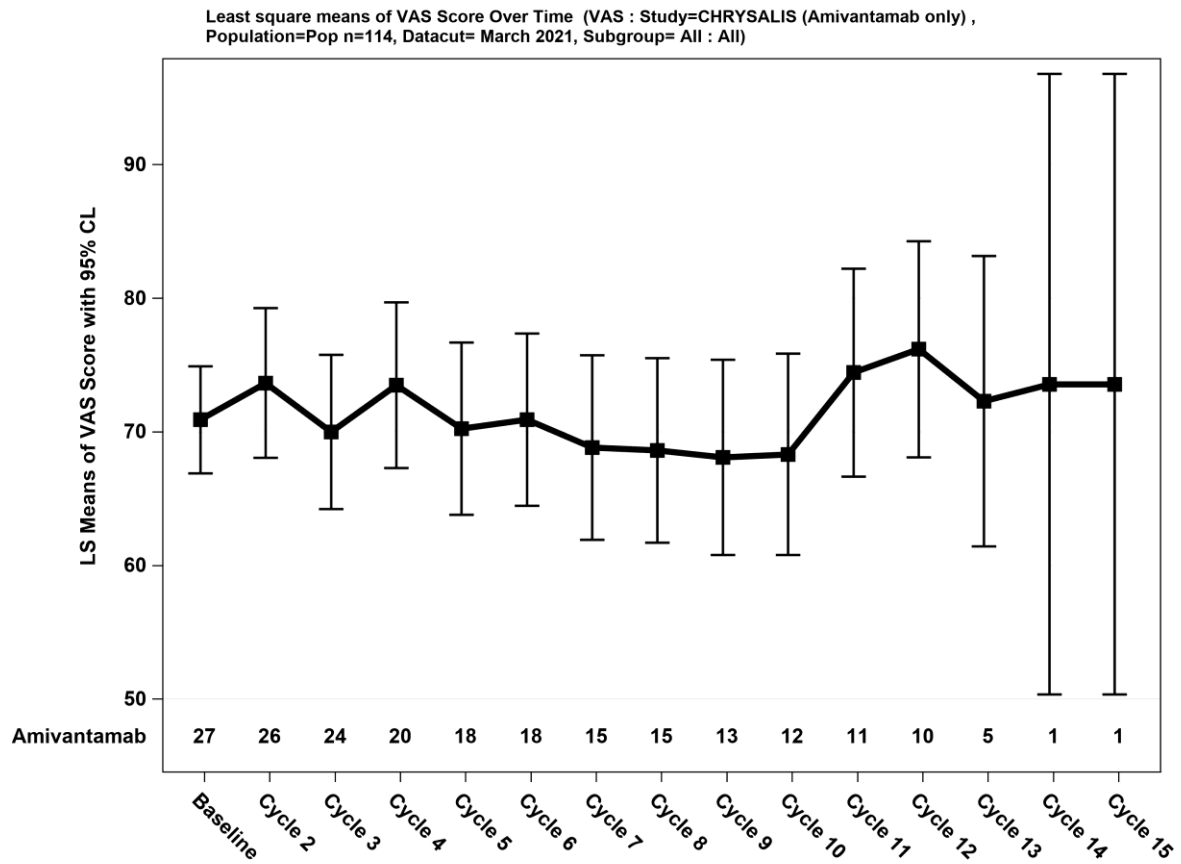


Abbildung 4-57: EQ-5D VAS: Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, VAS: Visuelle Analogskala

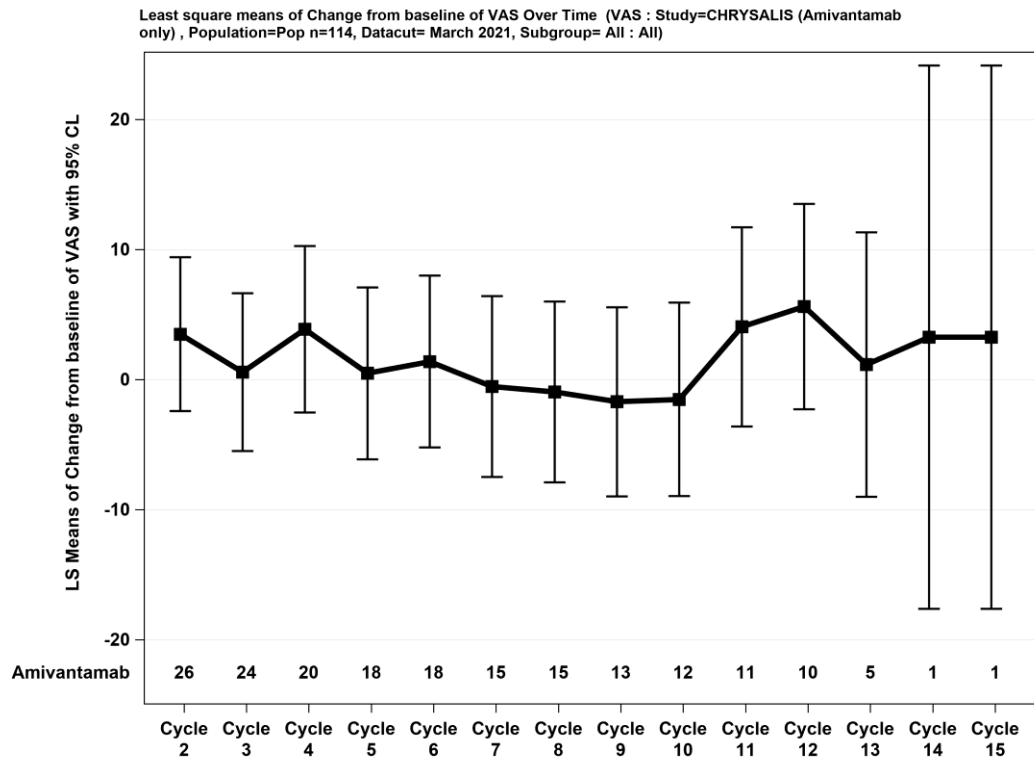


Abbildung 4-58: EQ-5D VAS: Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS mit der Veränderung ab Baseline im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, VAS: Visuelle Analogskala

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Patient Global Impression of Severity – 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 4-111: Operationalisierung von *Patient Global Impression of Severity* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSLIS	<p>Der <i>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten. Eine Bewertung von 1 entspricht „normal, überhaupt nicht krank“ und eine Einschätzung von „6“ entspricht „schwer krank“.</p> <p>Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von 1 (ca. 15% der Skalenspannbreite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eingesetzt. Die Mittelwerte (LS-Means) für die Verlaufswerte und die Veränderung gegenüber Baseline werden graphisch dargestellt.</p> <p>Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, die zur Baseline einen Wert haben. Die Rücklaufquoten werden prozentual gemessen an der gesamten Efficacy-Population, an allen Studienteilnehmern in Zentren, die zum Zeitpunkt ihrer Baseline bereits PRO eingesetzt hatten und an allen Studienteilnehmern mit einem Wert zur Baseline.</p> <p>Der PGIS wird ab Baseline einmal im Zyklus eingesetzt. Ein Zyklus beträgt 28 Tage. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p>
CRISP	Dieser Endpunkt wird im CRISP-Register nicht erhoben.
NGM	Dieser Endpunkt wird in der Forschungsplattform NGM nicht erhoben.
Vergleiche CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist auf Grund der fehlenden Informationen für die Kontrolle nicht durchführbar.

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.

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSALIS	n.a.	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch

Verzerrungspotenzial des Patient Global Impression of Severity in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Das Erhebungsinstrument *Patient Global Impression of Severity* wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23,7% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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.

CHRYSALISTabelle 4-113: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Patient Global Impression of Severity* der Studie CHRYSLIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Visite	Gesamte Population ^a		Berichtete Studienzentren ^b		Baseline-Population ^c	
	Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen	
	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)
Zyklus 1 (Baseline)	114	23,7	53	50,9	27	100
Zyklus 2	113	23,9	52	51,9	26	100
Zyklus 3	110	23,6	51	51	25	96
Zyklus 4	108	20,4	51	43,1	22	90,9
Zyklus 5	107	18,7	51	39,2	19	94,7
Zyklus 6	106	19,8	51	41,2	18	100
Zyklus 7	104	15,4	50	32	18	83,3
Zyklus 8	101	16,8	49	34,7	15	100
Zyklus 9	100	14	47	29,8	13	100
Zyklus 10	96	14,6	46	30,4	12	100
Zyklus 11	90	13,3	43	27,9	11	100
Zyklus 12	86	11,6	40	25	10	90
Zyklus 13	86	8,1	40	17,5	5	100
Zyklus 14	85	2,4	39	5,1	2	50
Zyklus 15	83	3,6	38	7,9	2	50
Follow-up ^d	100	13	53	50,9	22	54,5

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Efficacy-Population (alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod)).

b: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, deren Studienzentren zum Zeitpunkt der Baseline PRO-Instrumente implementiert hatten.

c: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zur Baseline ein PRO-Instrument erhalten haben.

d: Patienten erhalten 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose letztmalig ein PRO Instrument („Survival Follow Up“).

Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, EQ-5D VAS: European Quality of Life-5 Dimension, PRO: Patient reported outcomes, VAS: Visuelle Analogskala

Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Das Erhebungsinstrument *PGIS* wurde in der Studie CHRYSA LIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Aus diesem Grund hat nur ein Anteil der Efficacy-Population an der Erhebung teilgenommen. Nach der Implementierung der PRO Instrumente in den Studienzentren haben 50,9% der Patienten einen Fragebogen zur Baseline erhalten. Von den Patienten, die zur Baseline einen Fragebogen erhalten haben, liegt bis zum 13. Zyklus eine hohe Rücklaufquote vor. Der letztmalige Erhalt eines PRO-Instruments erfolgt 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose.

PGIS Anteil mit Verbesserung/Verschlechterung

Tabelle 4-114: *Patient Global Impression of Severity* - Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSA LIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a
Patient Global Impression of Severity (PGIS)	
Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1	
CHRYSA LIS ^b	12/114 (10,5%)
Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1	
CHRYSA LIS ^b	11/114 (9,6%)
a: In der Studie CHRYSA LIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)	

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity (PGIS) Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (10,5%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity (PGIS) Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (9,6%).

PGIS Verlaufswerte

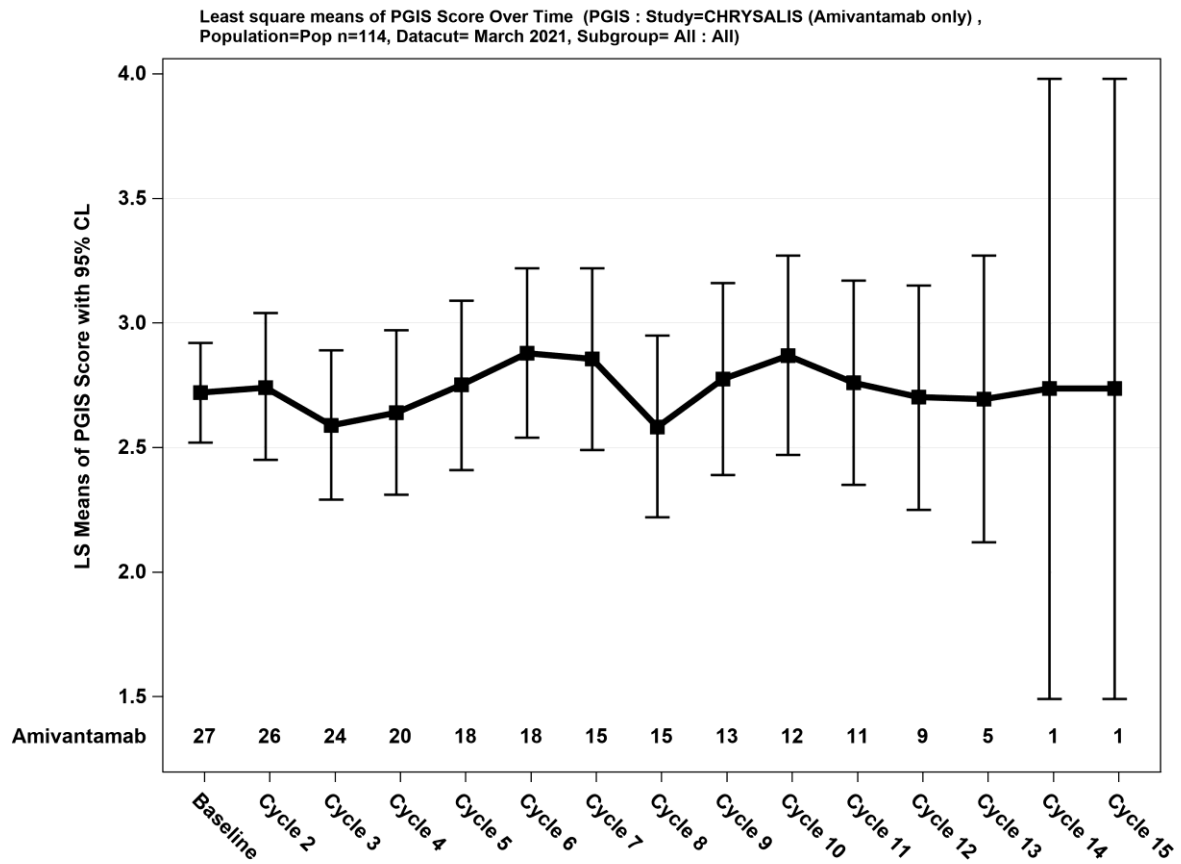


Abbildung 4-59: *PGIS*: Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, PGIS: Patient Global Impression of Severity

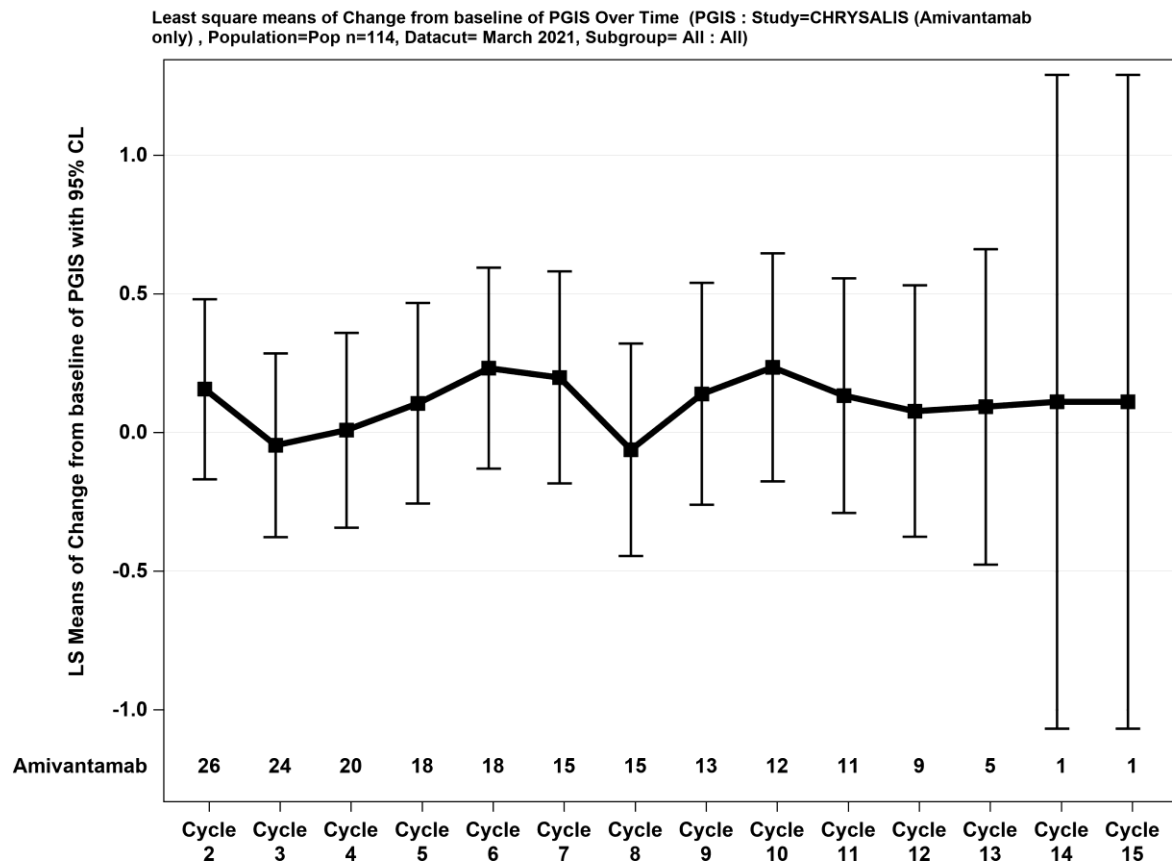


Abbildung 4-60: PGIS: Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS mit der Veränderung ab Baseline im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, PGIS: Patient Global Impression of Severity

4.3.2.3.3.8 Morbidität: Patient Global Impression of Change – 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 4-115: Operationalisierung von *Patient Global Impression of Change* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	<p>Das <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i> ist ein patientenberichtetes generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes des Patienten. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („sehr viel besser“, „viel besser“, „wenig besser“, „keine Veränderung“, „wenig schlechter“, „viel schlechter“, „sehr viel schlechter“).</p> <p>Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird ein Schwellenwert von 1 (ca. 15% der Skalenspannbreite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eingesetzt. Die Mittelwerte (LS-Means) für die Verlaufswerte werden graphisch dargestellt. Da der PGIC die Veränderung im Verlauf misst erfolgt keine gesonderte Darstellung der Veränderung zur Baseline.</p> <p>Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, die zur ersten Erfassung zum 2. Zyklus einen Wert haben. Die Rücklaufquoten werden prozentual gemessen an der gesamten Efficacy-Population, an allen Studienteilnehmern in Zentren, die zum Zeitpunkt ihrer Baseline bereits PRO eingesetzt hatten und an allen Studienteilnehmern mit einem Wert zur Baseline.</p> <p>Der PGIC wird ab dem 2. Zyklus einmal im Zyklus eingesetzt. Ein Zyklus beträgt 28 Tage. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p>
CRISP	Dieser Endpunkt wird im CRISP-Register nicht erhoben.
NGM	Dieser Endpunkt wird in der Forschungsplattform NGM nicht erhoben.
Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist auf Grund der fehlenden Informationen für die Kontrolle nicht durchführbar.

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.

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Patient Global Impression of Change* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSALIS	n.a.	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch

Verzerrungspotenzial des Patient Global Impression of Change in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *Patient Global Impression of Change* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Change wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Patient Global Impression of Change* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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.

CHRYSALISTabelle 4-117: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Patient Global Impression of Change* der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Visite	Gesamte Population ^a		Berichtete Studienzentren ^b		Baseline-Population ^c	
	Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen	
	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)
Zyklus 2	113	23	52	50	26	100
Zyklus 3	111	23,4	51	51	25	96
Zyklus 4	108	20,4	51	43,1	22	90,9
Zyklus 5	107	18,7	51	39,2	19	94,7
Zyklus 6	106	19,8	51	41,2	18	100
Zyklus 7	104	15,4	50	32	18	83,3
Zyklus 8	102	16,7	49	34,7	15	100
Zyklus 9	100	14	47	29,8	13	100
Zyklus 10	98	14,3	46	30,4	12	100
Zyklus 11	90	13,3	43	27,9	11	100
Zyklus 12	86	12,8	40	27,5	10	100
Zyklus 13	86	8,1	40	17,5	5	100
Zyklus 14	85	2,4	39	5,1	2	0
Zyklus 15	83	3,6	38	7,9	2	50
Follow-up ^d	100	13	48	27,1	22	54,5

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Efficacy-Population (alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod)).

b: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, deren Studienzentren zum Zeitpunkt der Baseline PRO-Instrumente implementiert hatten.

c: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zur Baseline ein PRO-Instrument erhalten haben.

d: Patienten erhalten 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose letztmalig ein PRO Instrument („Survival Follow Up“).

Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, EQ-5D VAS: European Quality of Life-5 Dimension, PRO: Patient reported outcomes, VAS: Visuelle Analogskala

Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Das Erhebungsinstrument *PGIC* wurde in der Studie CHRYSLIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Aus diesem Grund hat nur ein Anteil der Efficacy-Population an der Erhebung teilgenommen. Nach der Implementierung der PRO Instrumente in den Studienzentren haben 50% der Patienten einen Fragebogen zur Baseline erhalten. Von den Patienten, die zur Baseline einen Fragebogen erhalten haben, liegt bis zum 13. Zyklus eine hohe Rücklaufquote vor. Der letztmalige Erhalt eines PRO-Instruments erfolgt 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose.

PGIC Anteil mit Verbesserung/Verschlechterung

Tabelle 4-118: *Patient Global Impression of Change* - Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSLIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a
Patient Global Impression of Change (PGIC)	
Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1	
CHRYSLIS ^b	24/114 (21,1%)
Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1	
CHRYSLIS ^b	13/114 (11,4%)
a: In der Studie CHRYSLIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)	

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Patient Global Impression of Change (PGIC) Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (21,1%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Patient Global Impression of Change (PGIC) Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (11,4%).

PGIC Verlaufswerte

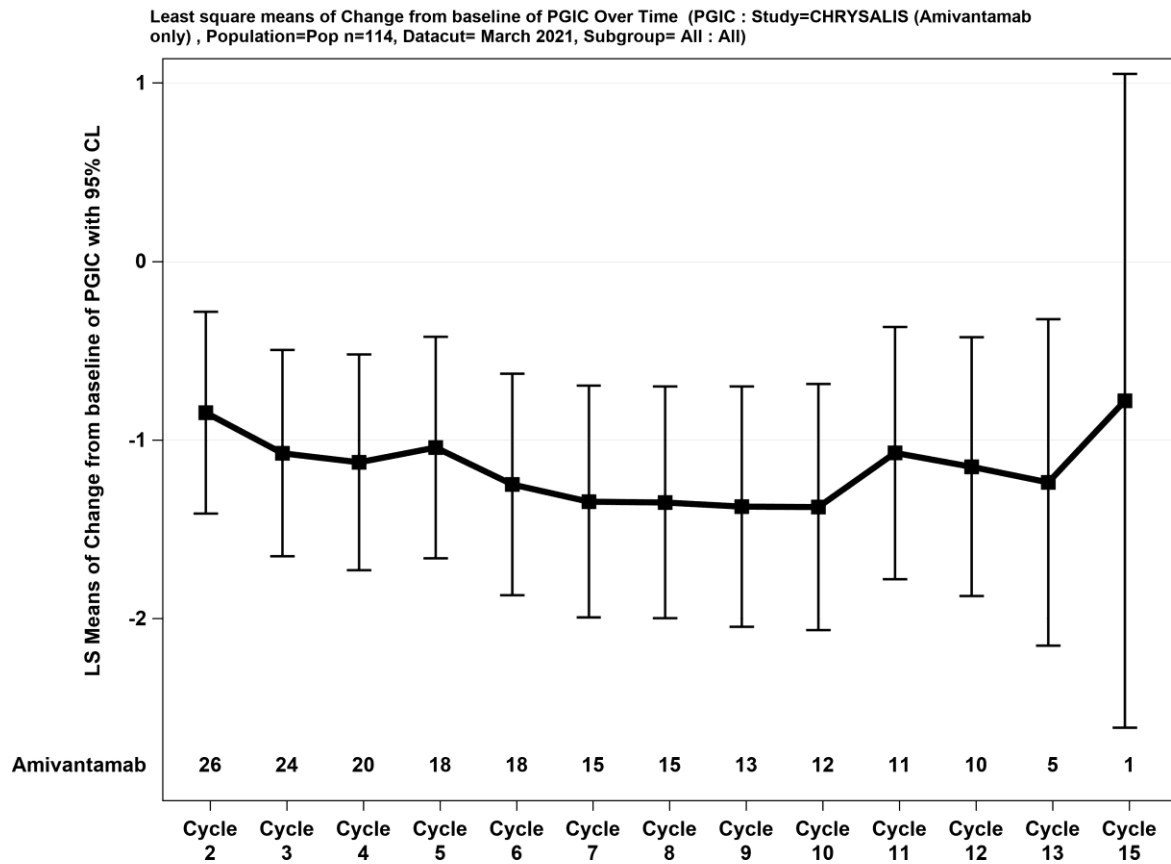


Abbildung 4-61: *PGIC*: Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, PGIS: Patient Global Impression of Change

4.3.2.3.3.9 Morbidität: NSCLC-SAQ – 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 4-119: Operationalisierung von NSCLC-SAQ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	<p>Das NSCLC-SAQ ist ein indikationsspezifisches patientenberichtetes Messinstrument zur Erhebung der NSCLC bezogenen Symptome. Es besteht aus 5 Dimensionen mit 7 Fragen, die sich auf Symptome des NSCLC beziehen, welche von und für Patienten als maßgeblich identifiziert wurden: Husten (1 Frage), Schmerzen (2 Fragen), Atemnot (1 Frage), Fatigue (2 Fragen) und Appetit (1 Frage). Es wird jeweils eine 5-Punkte Likert Skala verwendet (Ausprägungen 0 – 4). Die resultierende Gesamtskala hat einen Wertebereich von 0 bis 20 Punkten.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen als Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. Als klinische Relevanzschwelle werden 15% (=3 Punkte) der Skalenbreite gemäß den Vorgaben des G-BA eingesetzt. Die Mittelwerte (LS-Means) für die Verlaufswerte und die Veränderung gegenüber Baseline werden graphisch dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, die zur Baseline einen Wert haben. Die Rücklaufquoten werden prozentual gemessen an der gesamten Efficacy-Population, an allen Studienteilnehmern in Zentren, die zum Zeitpunkt ihrer Baseline bereits PRO eingesetzt hatten und an allen Studienteilnehmern mit einem Wert zur Baseline.</p> <p>Der NSCLC-SAQ wird ab Baseline einmal im Zyklus eingesetzt. Ein Zyklus beträgt 28 Tage. Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Efficacy-Population zum Datenschnitt am 30. März 2021.</p>
CRISP	Dieser Endpunkt wird im CRISP-Register nicht erhoben.
NGM	Dieser Endpunkt wird in der Forschungsplattform NGM nicht erhoben.
Vergleiche CHRYSA LIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist auf Grund der fehlenden Informationen für die Kontrolle nicht durchführbar.

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.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *NSCLC-SAQ* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSALIS	n.a.	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch

Verzerrungspotenzial des NSCLC-SAQ in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts *NSCLC-SAQ* in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Das Erhebungsinstrument *NSCLC-SAQ* wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23,7% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *NSCLC-SAQ* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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.

*CHRYSALIS*Tabelle 4-121: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes *NSCLC-SAQ* der Studie *CHRYSALIS* zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Visite	Gesamte Population ^a		Berichtete Studienzentren ^b		Baseline-Population ^c	
	Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen	
	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)	Erwartet N	Erhalten (%)
Zyklus 1 (Baseline)	114	23,7	53	50,9	27	100
Zyklus 2	113	23,9	52	51,9	26	100
Zyklus 3	110	23,6	51	51	25	96
Zyklus 4	108	20,4	51	43,1	22	90,9
Zyklus 5	107	18,7	51	39,2	19	94,7
Zyklus 6	106	19,8	51	41,2	18	100
Zyklus 7	104	15,4	50	32	18	83,3
Zyklus 8	101	16,8	49	34,7	15	100
Zyklus 9	100	14	47	29,8	13	100
Zyklus 10	96	14,6	46	30,4	12	100
Zyklus 11	90	13,3	43	27,9	11	100
Zyklus 12	86	12,8	40	27,5	10	100
Zyklus 13	86	8,1	40	17,5	5	100
Zyklus 14	85	2,4	39	5,1	2	50
Zyklus 15	83	3,6	38	7,9	2	50
Follow-up ^d	100	13	48	27,1	22	54,5

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Efficacy-Population (alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod)).

b: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, deren Studienzentren zum Zeitpunkt der Baseline PRO-Instrumente implementiert hatten.

c: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zur Baseline ein PRO-Instrument erhalten haben.

d: Patienten erhalten 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose letztmalig ein PRO Instrument („Survival Follow Up“).

Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, EQ-5D VAS: European Quality of Life-5 Dimension, PRO: Patient reported outcomes, VAS: Visuelle Analogskala

Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Das Erhebungsinstrument *NSCLC-SAQ* wurde in der Studie CHRYSLIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Aus diesem Grund hat nur ein Anteil der Efficacy-Population an der Erhebung teilgenommen. Nach der Implementierung der PRO Instrumente in den Studienzentren haben 50,9% der Patienten einen Fragebogen zur Baseline erhalten. Von den Patienten, die zur Baseline einen Fragebogen erhalten haben, liegt bis zum 13. Zyklus eine hohe Rücklaufquote vor. Der letztmalige Erhalt eines PRO-Instruments erfolgt 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendose.

*NSCLC-SAQ Anteil mit Verbesserung/Verschlechterung*Tabelle 4-122: *NSCLC-SAQ* Anteil mit Verbesserung oder Verschlechterung um klinische Relevanzschwellen in der Studie CHRYSLIS zum dritten Datenschnitt (März 2021)

Studie	Amivantamab
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a
NSCLC-SAQ	
Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 3	
CHRYSLIS ^b	13/114 (11,4%)
Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 3	
CHRYSLIS ^b	11/114 (9,6%)
a: In der Studie CHRYSLIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)	

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *NSCLC-SAQ Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 3* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (11,4%).

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *NSCLC-SAQ Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 3* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (9,6%).

NSCLC-SAQ Verlaufswerte

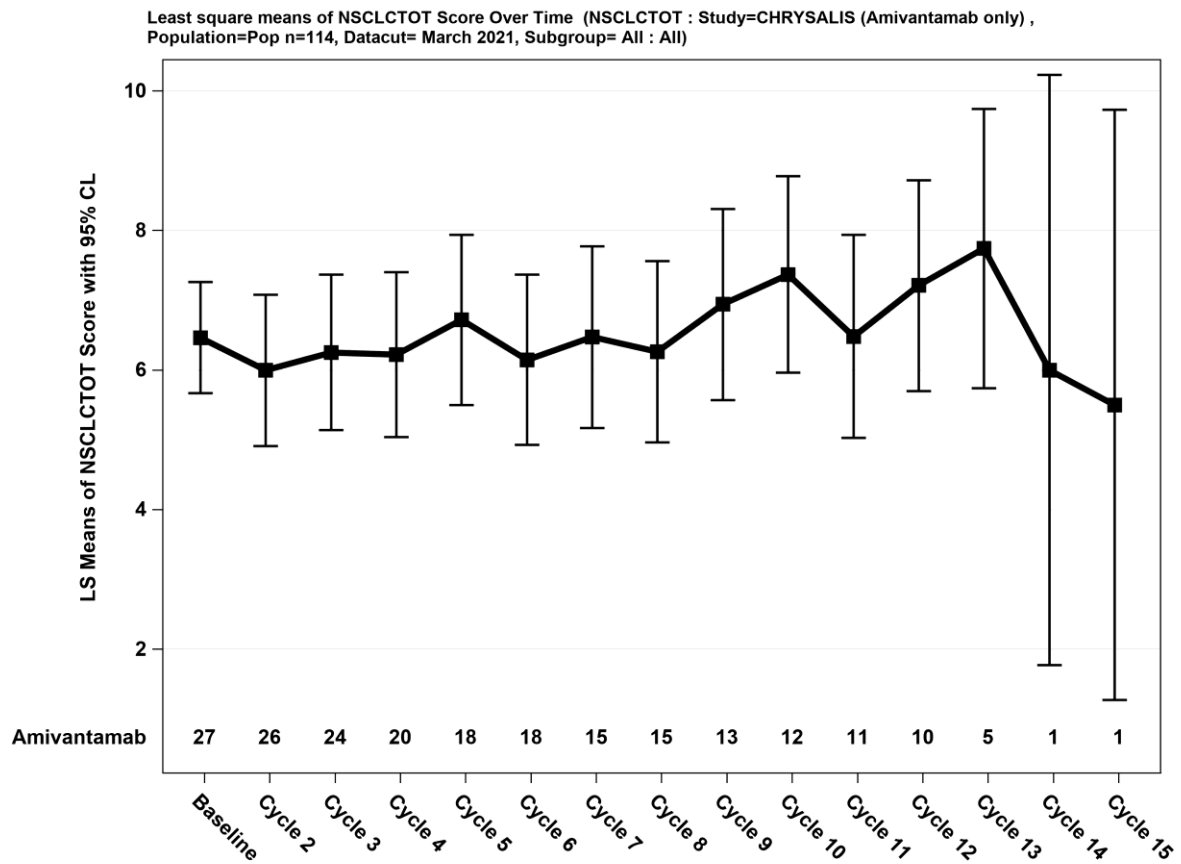


Abbildung 4-62: NSCLC-SAQ Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, NSCLC-TOT: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire

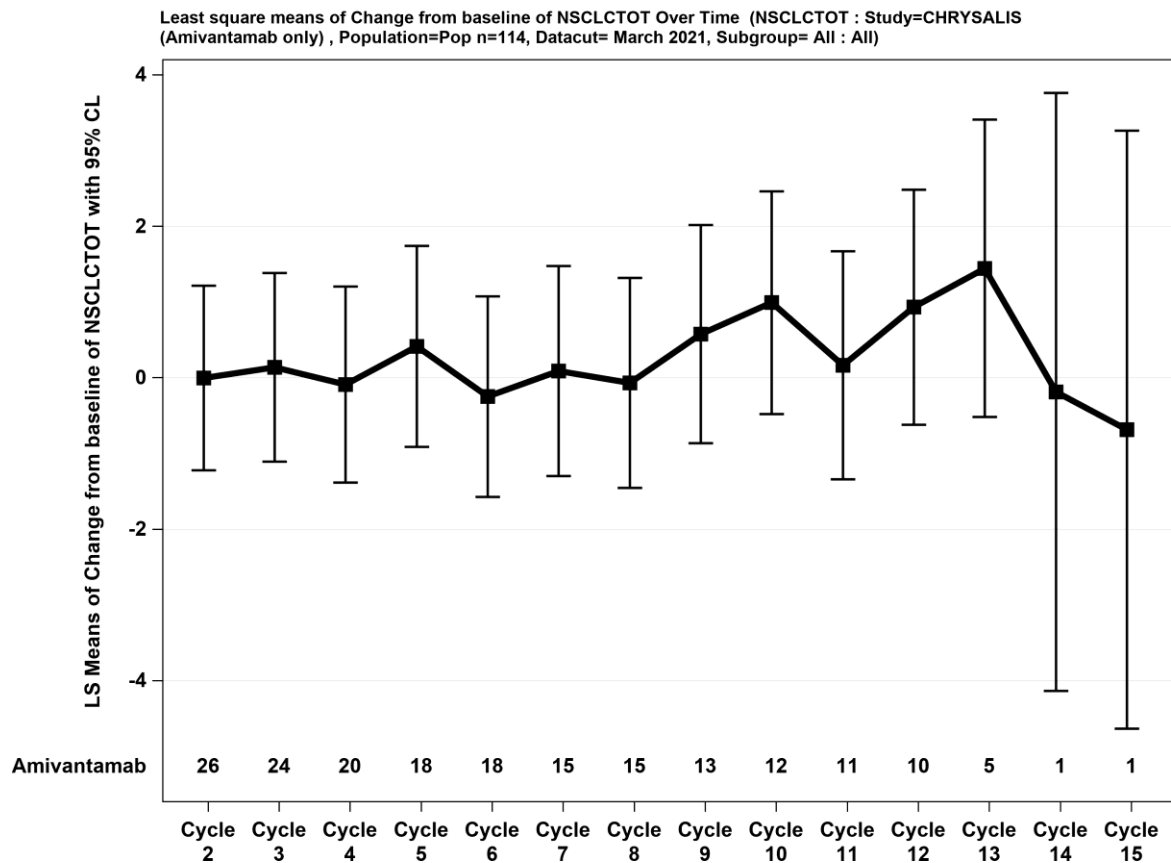


Abbildung 4-63: NSCLC-SAQ: Darstellung der Least Square-Means (LS-Means) in der Studie CHRYSALIS mit der Veränderung ab Baseline im Zeitverlauf

CL: Konfidenzintervall, LS: Least Square, NSCLC-TOT: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire

4.3.2.3.3.10 Verträglichkeit – 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 4-123: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CHRYSALIS	<p>Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen <p>Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden, wenn notwendig, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.</p> <p>Es werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden in der Studie CHRYSALIS die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsbedingte Reaktionen • Ausschlag • Periphere Ödeme • Interstitielle Lungenerkrankung <p>Die in diesem Nutzendossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1. vom G-BA definierten Anforderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse (z.B. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE \geq Grad 3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, schwer, Schwerwiegend) • Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt
CRISP	Es erfolgt ausschließlich eine deskriptive Darstellung der Sicherheit- und Verträglichkeitsdaten.

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

NGM	Es erfolgt ausschließlich eine deskriptive Darstellung der Sicherheit- und Verträglichkeitsdaten.
Vergleiche CHRYSLIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM	Ein Vergleich ist nicht durchführbar.

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.

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.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHRYSLIS - Jegliche unerwünschten Ereignisse	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
CHRYSLIS - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
CHRYSLIS - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
CHRYSLIS - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	n.a.	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens in der Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine nicht-vergleichende, multizentrische interventionelle Phase-1-Studie mit Amivantamab Monotherapie als Studienmedikation. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als nicht anwendbar eingestuft.

Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in der Studie CHRYSALIS erfolgt nicht verblindet. Für die Safety-Population werden gemäß der Studienunterlagen ohne die Anwendung eines Enrollment Cut-Off Dates alle Patienten betrachtet, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Aus diesem Grund umfasst sie mehr Patienten als die Efficacy-Population. Das ITT-Prinzip wird für die vom Einschlusszeitpunkt unabhängige Safety-Population der Studie CHRYSALIS adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus werden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert.

Für alle Endpunkte zur Sicherheit- und Verträglichkeit kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CHRYSALIS für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CHRYSALIS für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse, und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ein hohes Verzerrungspotenzial.

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.

4.3.2.3.3.10.1 Einzeldarstellung der Verträglichkeit und Sicherheit der Studie CHRYSSALIS

Tabelle 4-125: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtraten zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie CHRYSSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

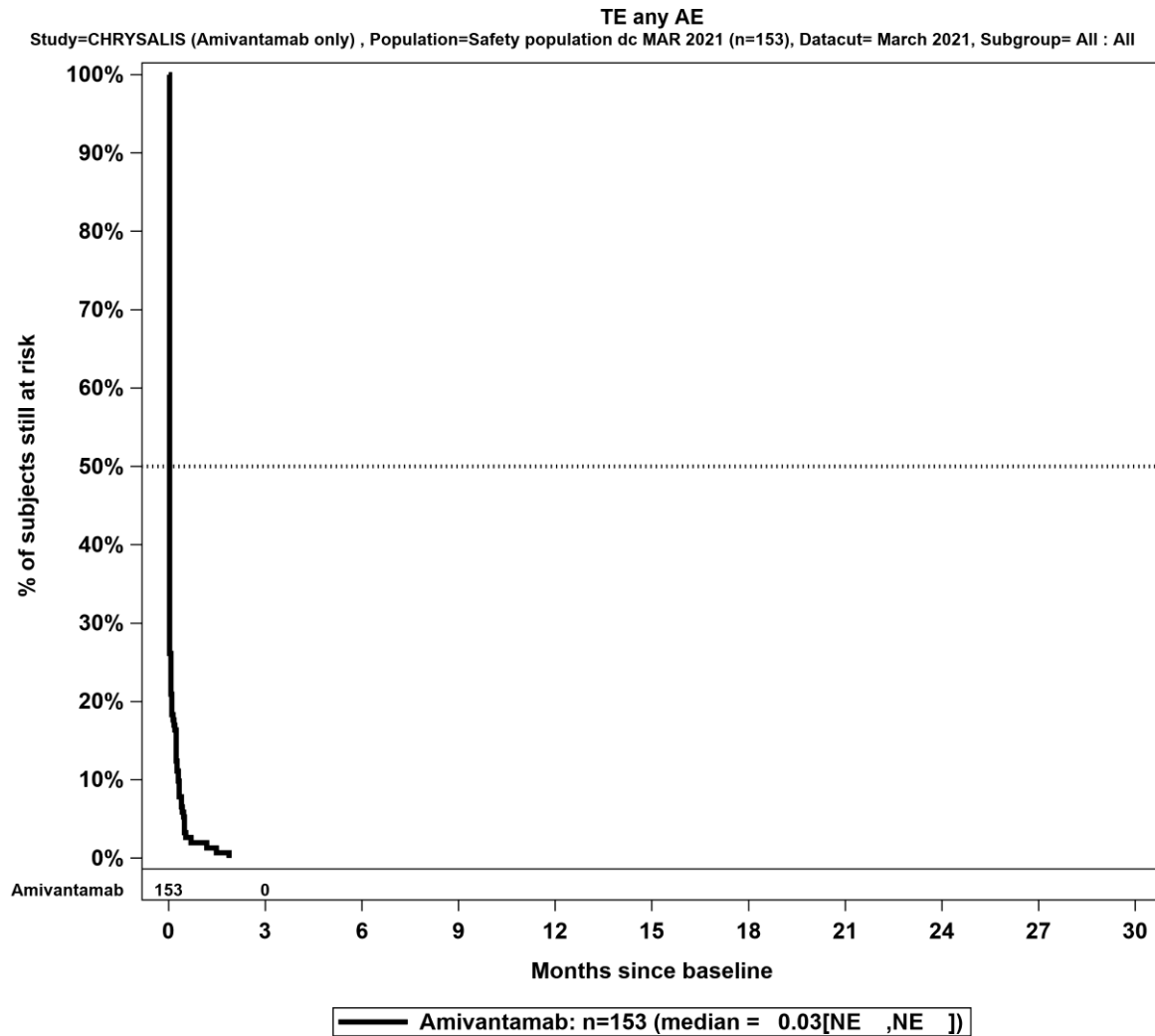
Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtrate Jegliche unerwünschten Ereignisse		
CHRYSSALIS ^c	153/153 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Gesamtrate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
CHRYSSALIS ^c	44/153 (28,8%)	22,93 [14,69; n.a.]
Gesamtrate Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)		
CHRYSSALIS ^c	64/153 (41,8%)	12,95 [7,62; n.a.]
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen		
CHRYSSALIS ^c	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]
a: In der Studie CHRYSSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)		

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 153 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate.

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (28,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,93 Monate.

Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (41,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,95 Monate.

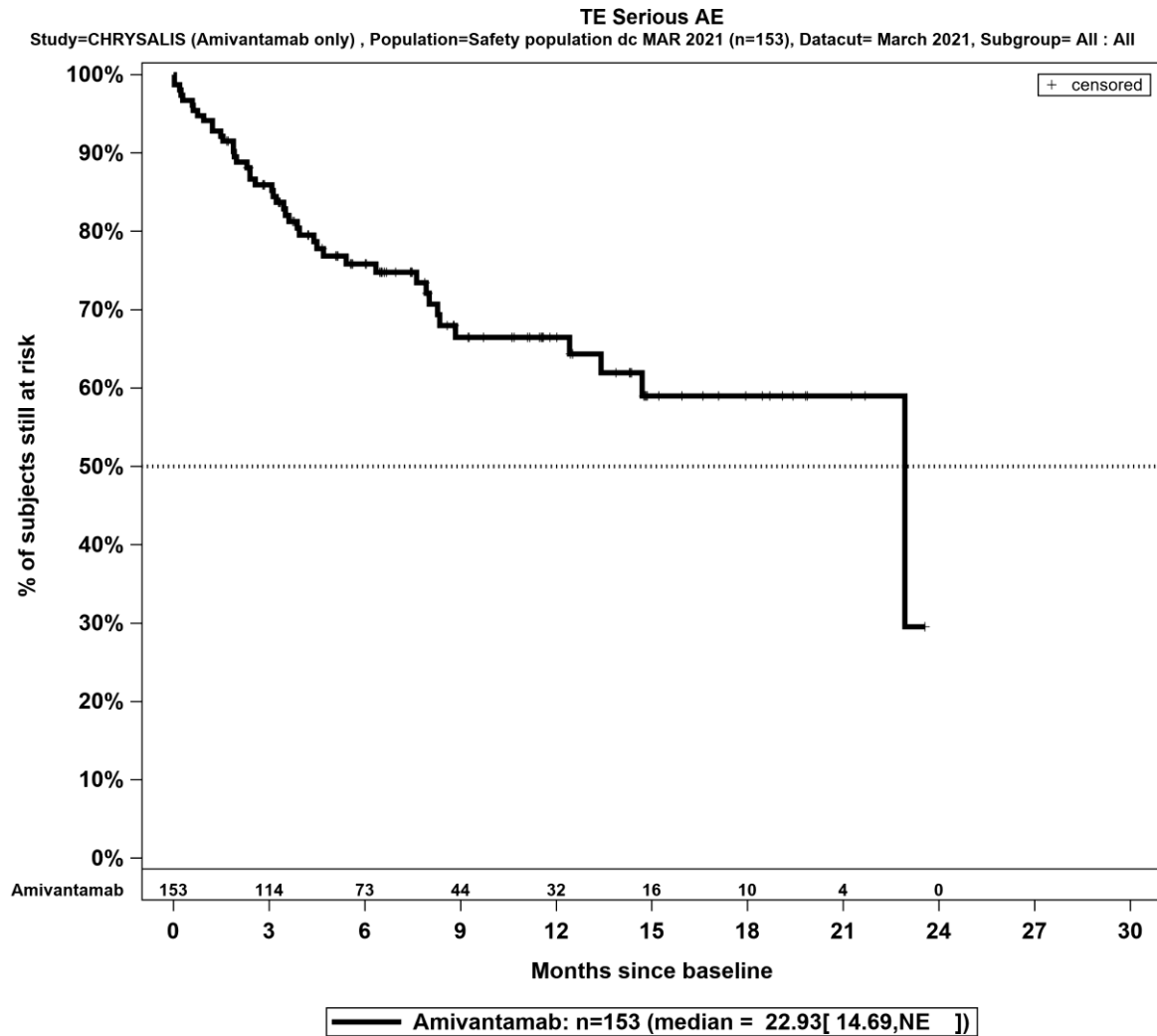
Zum dritten Datenschnitt (März 2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, im Behandlungsarm 18 Ereignisse (11,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,00 Monate.



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

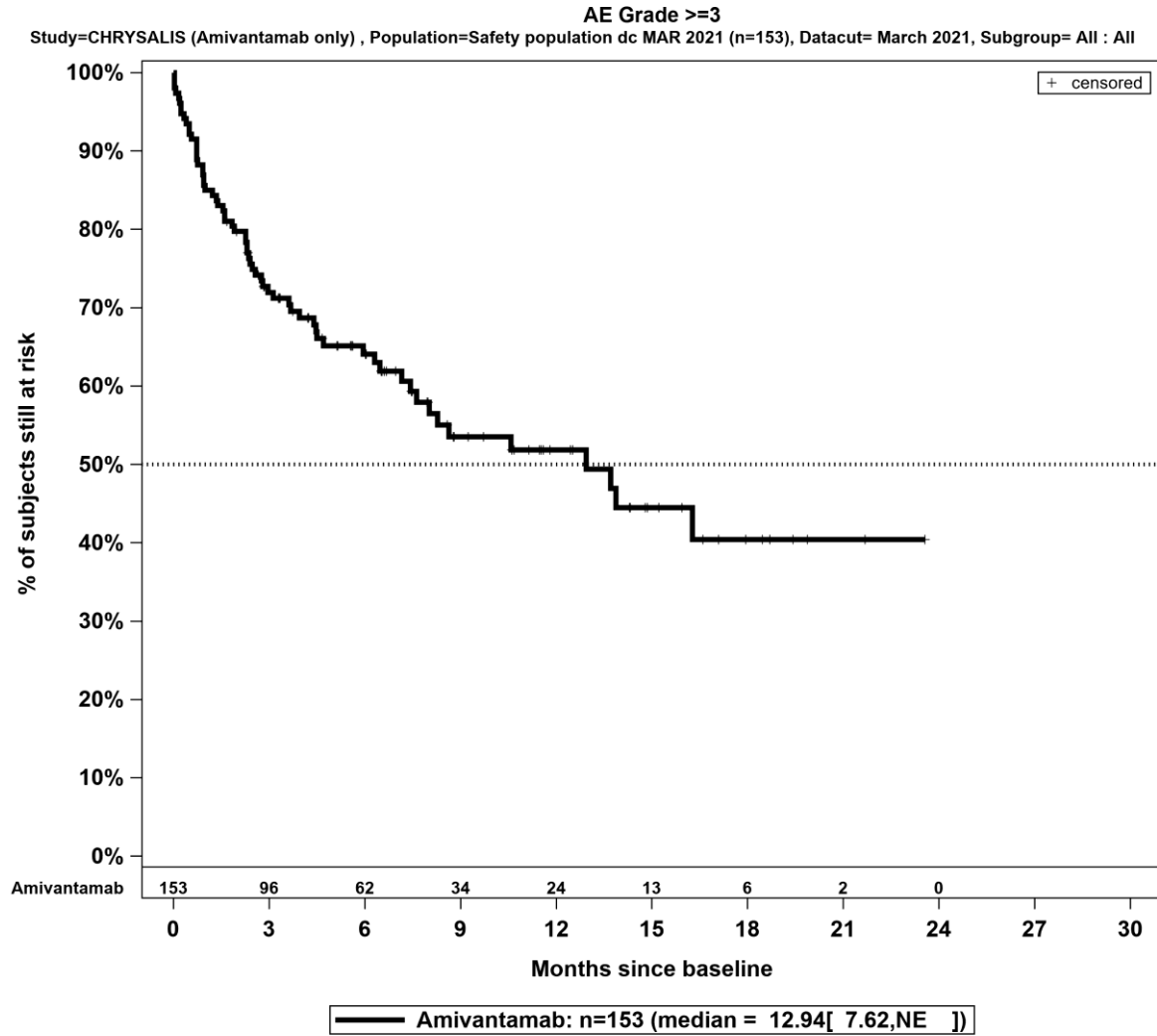
AE: Adverse Event, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

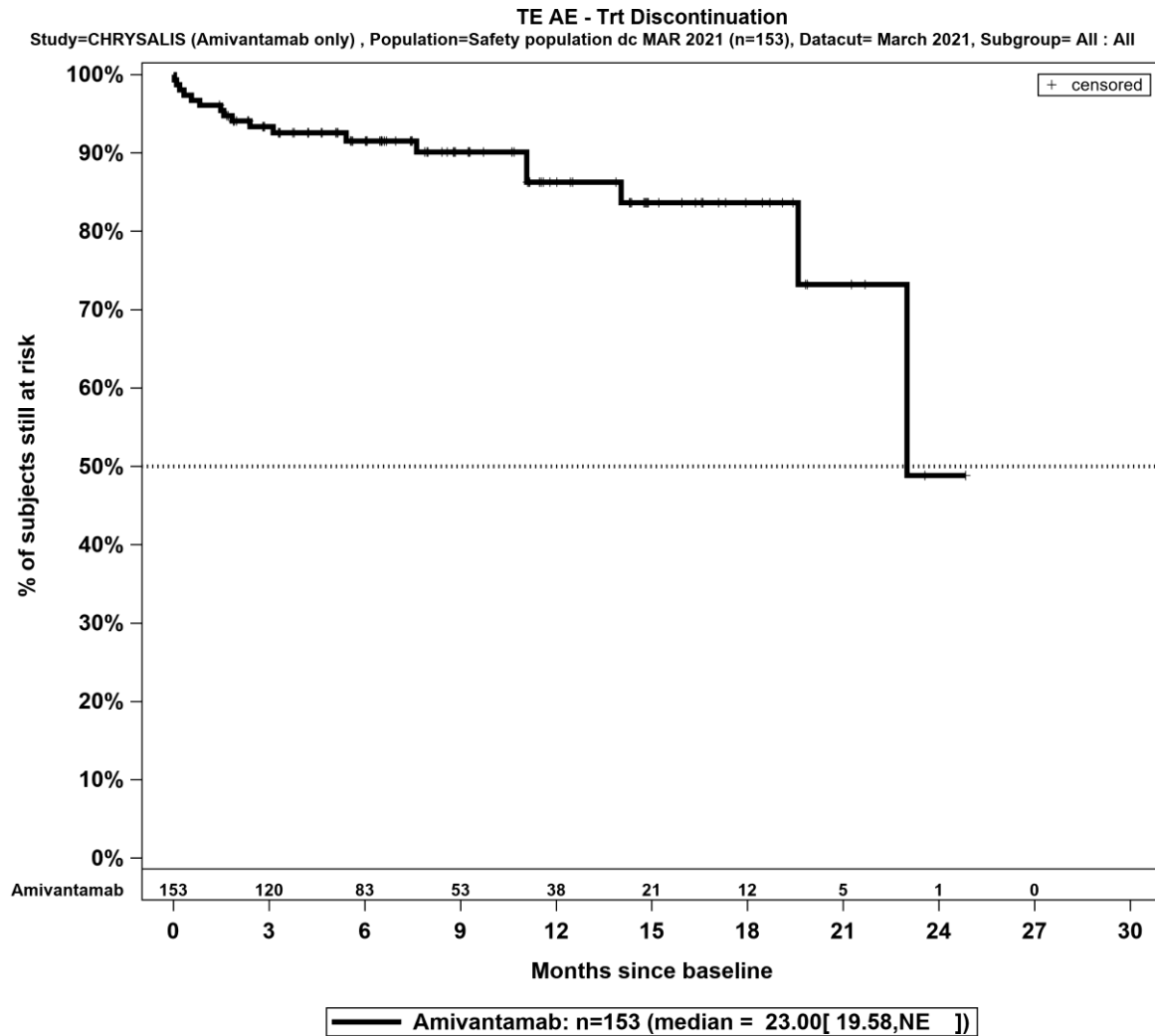
AE: Adverse Event, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

AE: Adverse Event, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

AE: Adverse Event, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent, Trt: Treatment

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Für den Endpunkt Gesamtrate *Jegliche unerwünschten Ereignisse* werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10% dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-126: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

SOC ^a PT ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	136/153 (88,9%)	0,39 [0,36; 0,49]
Ausschlag	66/153 (43,1%)	16,59 [6,31; n.a.]
Dermatitis akneiform	60/153 (39,2%)	n.a. [8,97; n.a.]
Pruritus	24/153 (15,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Trockene Haut	21/153 (13,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Hautfissuren	14/153 (9,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Ausschlag makulo-papulös	13/153 (8,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Akne	10/153 (6,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	114/153 (74,5%)	0,95 [0,56; 1,64]
Übelkeit	38/153 (24,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Obstipation	36/153 (23,5%)	n.a. [16,26; n.a.]
Stomatitis	34/153 (22,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Diarrhö	21/153 (13,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erbrechen	21/153 (13,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Zahnfleischbluten	11/153 (7,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		

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

SOC ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
PT ^a		
Gesamte SOC	107/153 (69,9%)	2,79 [2,33; 3,45]
Paronychie	81/153 (52,9%)	4,24 [3,25; 6,74]
Pneumonie	14/153 (9,2%)	22,93 [20,50; n.a.]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	102/153 (66,7%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	97/153 (63,4%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	96/153 (62,7%)	3,29 [1,87; 4,37]
Ödem peripher	35/153 (22,9%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Ermüdung	30/153 (19,6%)	n.a. [18,14; n.a.]
Fieber	26/153 (17,0%)	n.a. [18,10; n.a.]
Asthenie	20/153 (13,1%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	92/153 (60,1%)	1,87 [1,38; 5,95]
Hypoalbuminämie	60/153 (39,2%)	15,34 [10,15; n.a.]
Appetit vermindert	27/153 (17,6%)	n.a. [18,89; n.a.]
Hypokaliämie	19/153 (12,4%)	22,96 [22,96; n.a.]
Hypomagnesiämie	18/153 (11,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Hypokalzämie	16/153 (10,5%)	n.a. [19,75; n.a.]
Hyponatriämie	11/153 (7,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Hypophosphatämie	11/153 (7,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	88/153 (57,5%)	4,86 [2,99; 7,42]

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

SOC ^a PT ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Dyspnoe	30/153 (19,6%)	19,45 [18,37; n.a.]
Husten	26/153 (17,0%)	n.a. [19,45; n.a.]
Husten mit Auswurf	15/153 (9,8%)	n.a. [17,97; n.a.]
Epistaxis	14/153 (9,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Pleuraerguss	10/153 (6,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Lungenembolie	10/153 (6,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	73/153 (47,7%)	8,87 [6,93; 13,27]
Rückenschmerzen	25/153 (16,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Myalgie	18/153 (11,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Arthralgie	14/153 (9,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Schmerz in einer Extremität	13/153 (8,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/153 (7,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	63/153 (41,2%)	14,06 [5,55; n.a.]
Alaninaminotransferase erhöht	34/153 (22,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Aspartataminotransferase erhöht	25/153 (16,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16/153 (10,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12/153 (7,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Gewicht erniedrigt	11/153 (7,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	50/153 (32,7%)	13,86 [10,61; n.a.]
Schwindelgefühl	18/153 (11,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]

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

SOC ^a PT ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Kopfschmerz	11/153 (7,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Parästhesie	11/153 (7,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	36/153 (23,5%)	n.a. [15,57; n.a.]
Anämie	20/153 (13,1%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	29/153 (19,0%)	22,93 [22,93; n.a.]
Schlaflosigkeit	16/153 (10,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	27/153 (17,6%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	19/153 (12,4%)	n.a. [19,02; n.a.]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	18/153 (11,8%)	n.a. [20,37; n.a.]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	18/153 (11,8%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	14/153 (9,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
<p>a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). b: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Gesamtrate *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5% dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu Gesamtrate *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf SOC/PT Ebene aus CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

SOC ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
PT ^a		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	17/153 (11,1%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	13/153 (8,5%)	n.a. [19,58; n.a.]
<p>a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). b: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)

Für den Endpunkt Gesamtrate *Schwerer unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq 3)* werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5% dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-128: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

SOC ^a PT ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	18/153 (11,8%)	22,93 [19,58; n.a.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	16/153 (10,5%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	14/153 (9,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	8/153 (5,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	8/153 (5,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	8/153 (5,2%)	n.a. [n.a.; n.a.]
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). b: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)		

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Für den Endpunkt Gesamtrate *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

Tabelle 4-129: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

SOC ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
PT ^a		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	7/153 (4,6%)	n.a. [19,58; n.a.]
Pneumonie	4/153 (2,6%)	n.a. [19,58; n.a.]
Adenovirus Infektion	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Paronychie	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Pulmonale Sepsis	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Atemwegsinfektion	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Sepsis	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	6/153 (3,9%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Pleuraerguss	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Pneumonitis	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Dyspnoe	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Aspirationspneumonie	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Lungenembolie	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	3/153 (2,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]

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

SOC ^a PT ^a	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Hauteinriss	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Dermatitis akneiform	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Epidermolysis acuta toxica	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Stomatitis	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Hypoalbuminämie	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Muskuläre Schwäche	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
<p>a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). b: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

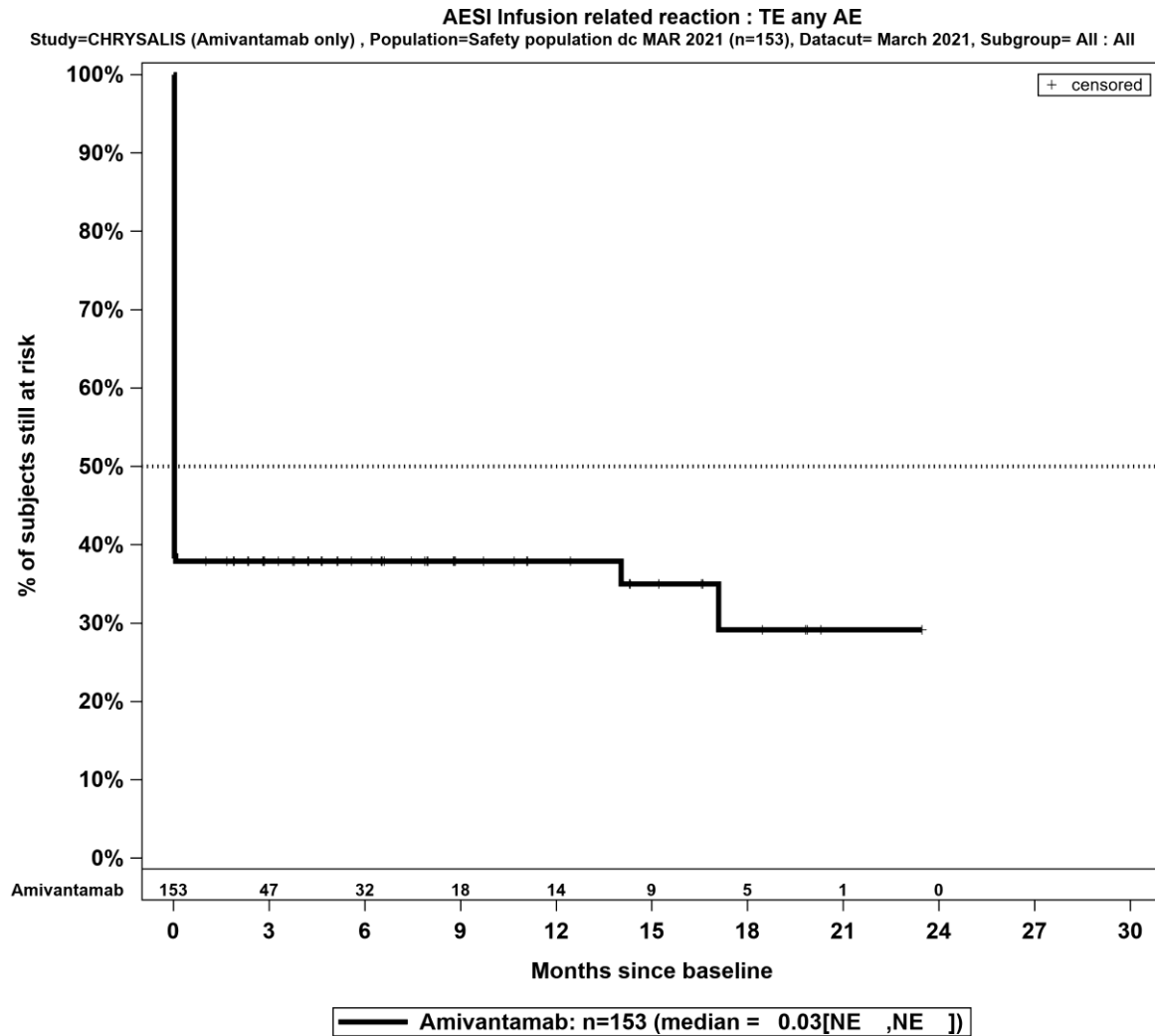
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte *Ereignisse von besonderem Interesse* werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 4-130: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

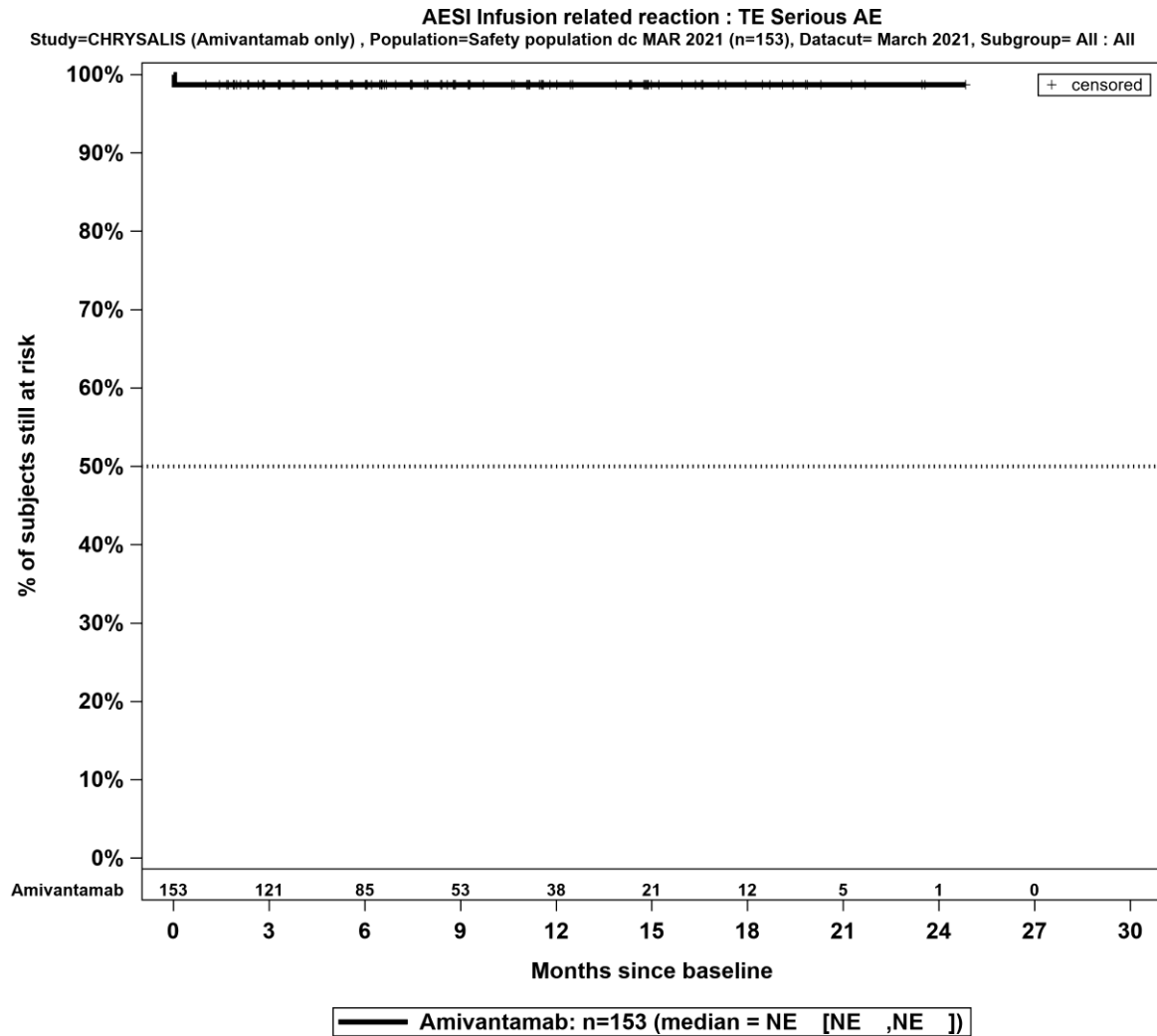
Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen - Gesamtrate Jegliche unerwünschten Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	97/153 (63,4%)	0,03 [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen - Gesamtrate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen - Gesamtrate Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)		
CHRYSALIS ^c	4/153 (2,6%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen - Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen		
CHRYSALIS ^c	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Infusionsbedingte Reaktionen - Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

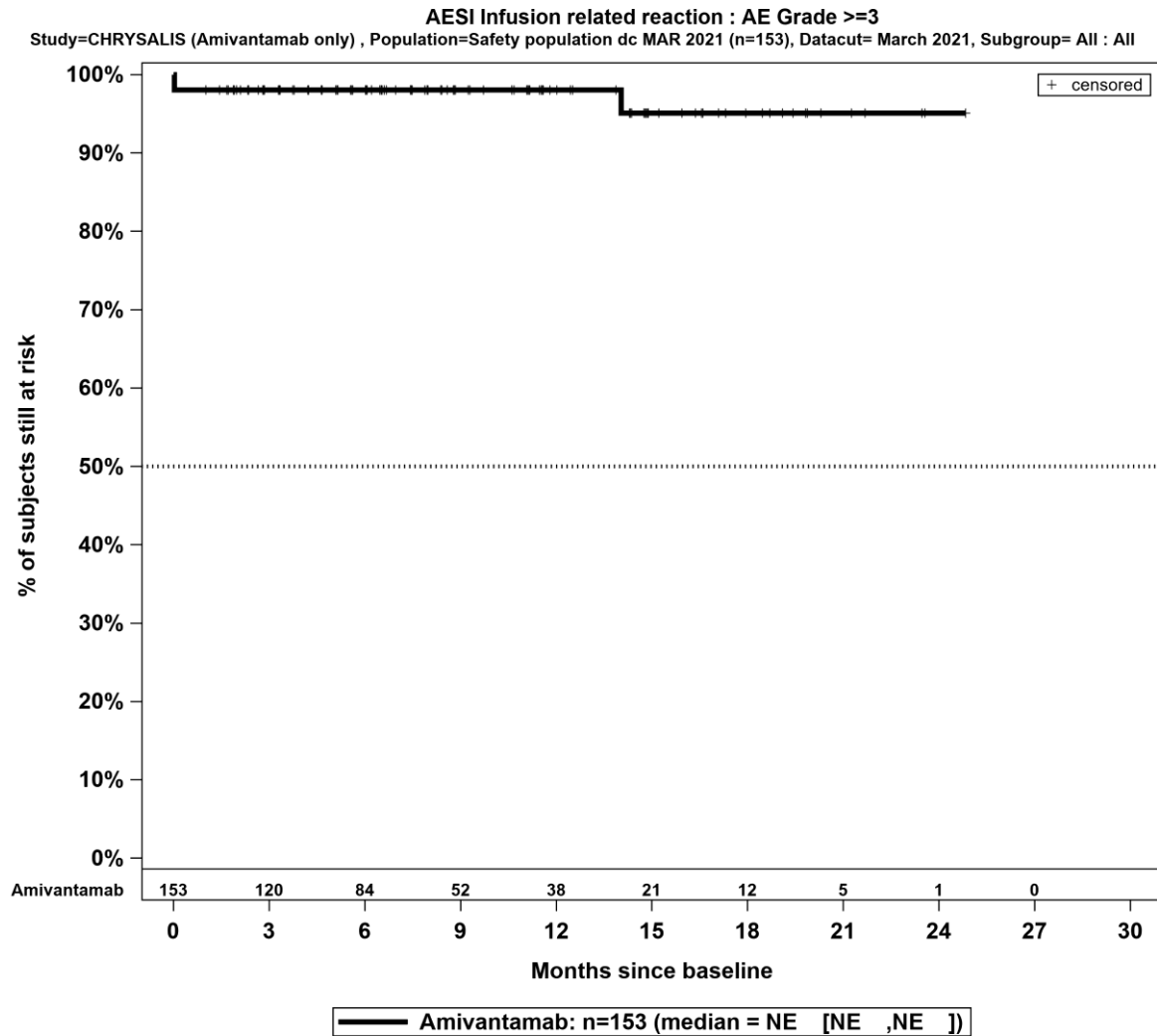
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Infusionsbedingte Reaktionen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

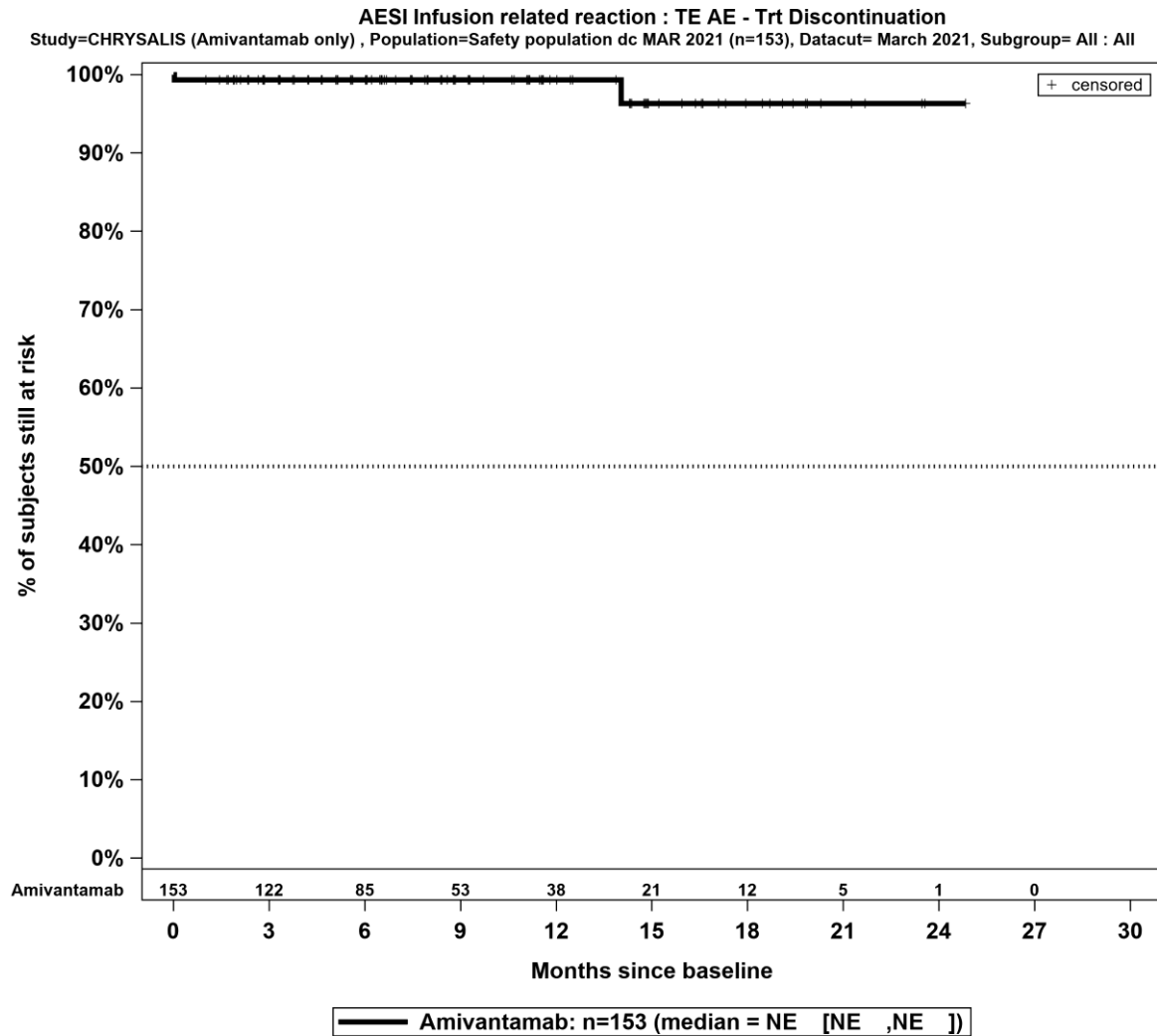
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Infusionsbedingte Reaktionen - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)* aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Infusionsbedingte Reaktionen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population

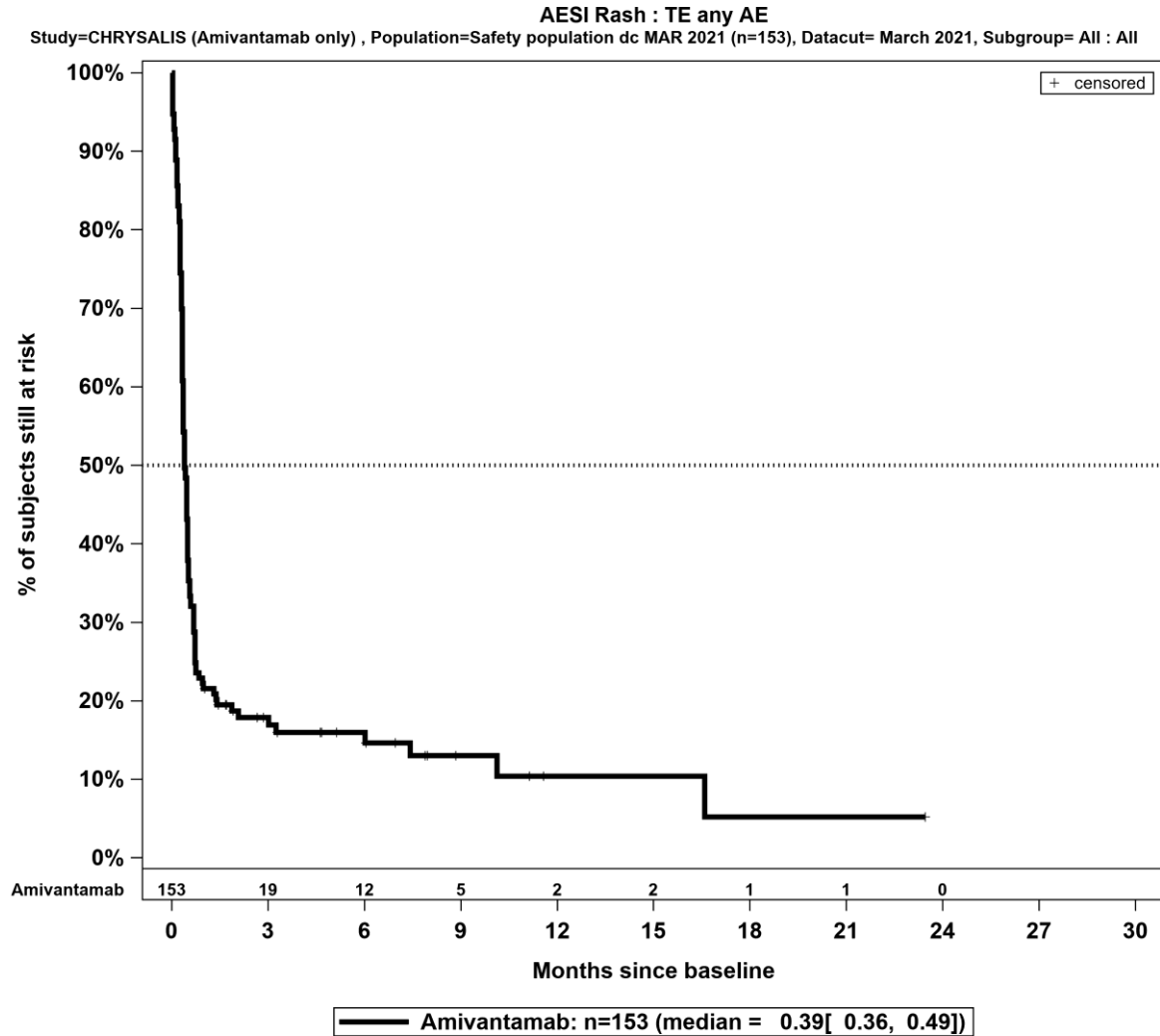
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent, Trt: Treatment

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Tabelle 4-131: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

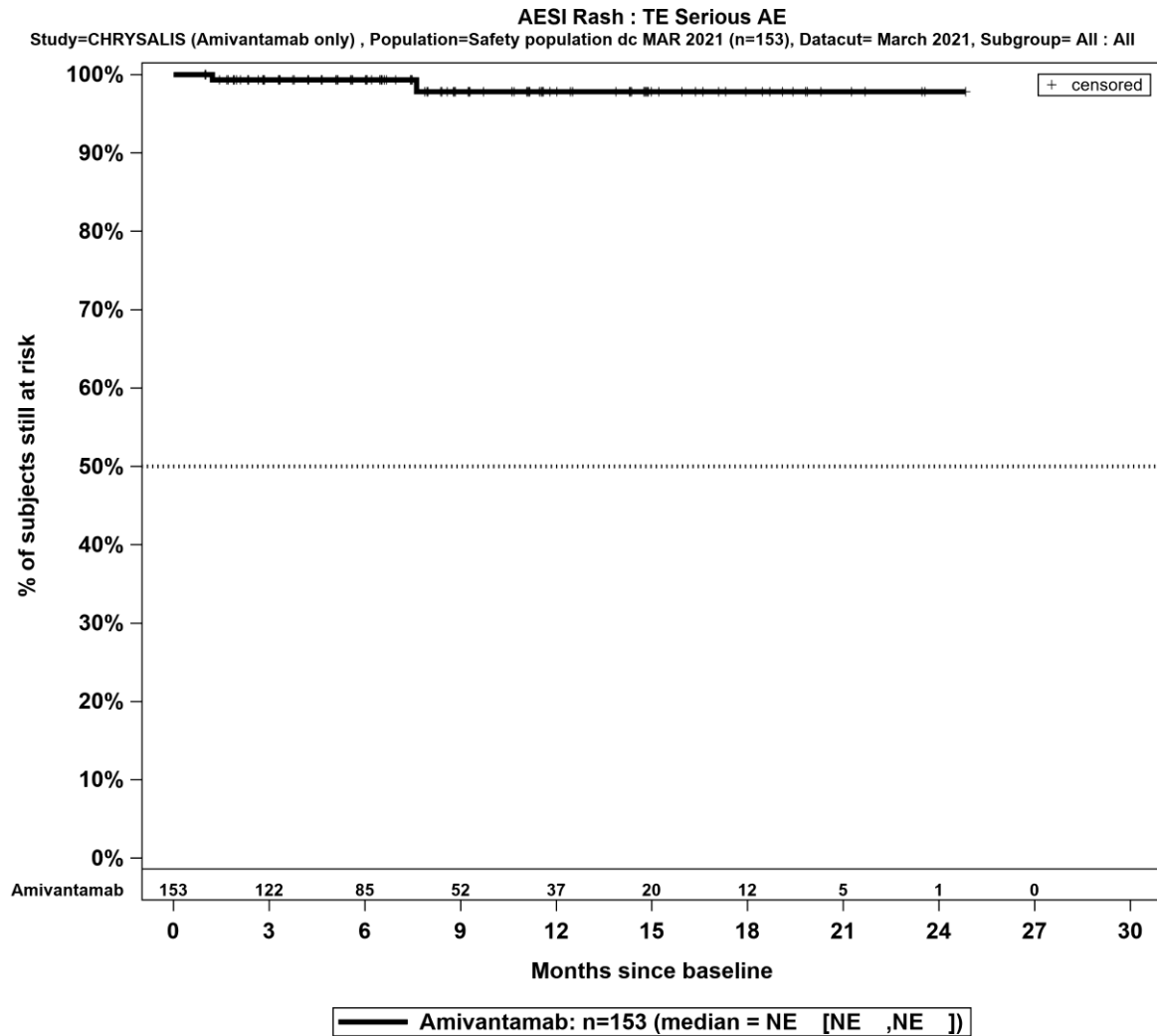
Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag - Gesamtrate Jegliche unerwünschten Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	131/153 (85,6%)	0,39 [0,36; 0,49]
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag - Gesamtrate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag - Gesamtrate Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)		
CHRYSALIS ^c	6/153 (3,9%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: Hautausschlag - Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen		
CHRYSALIS ^c	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Hautausschlag - Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

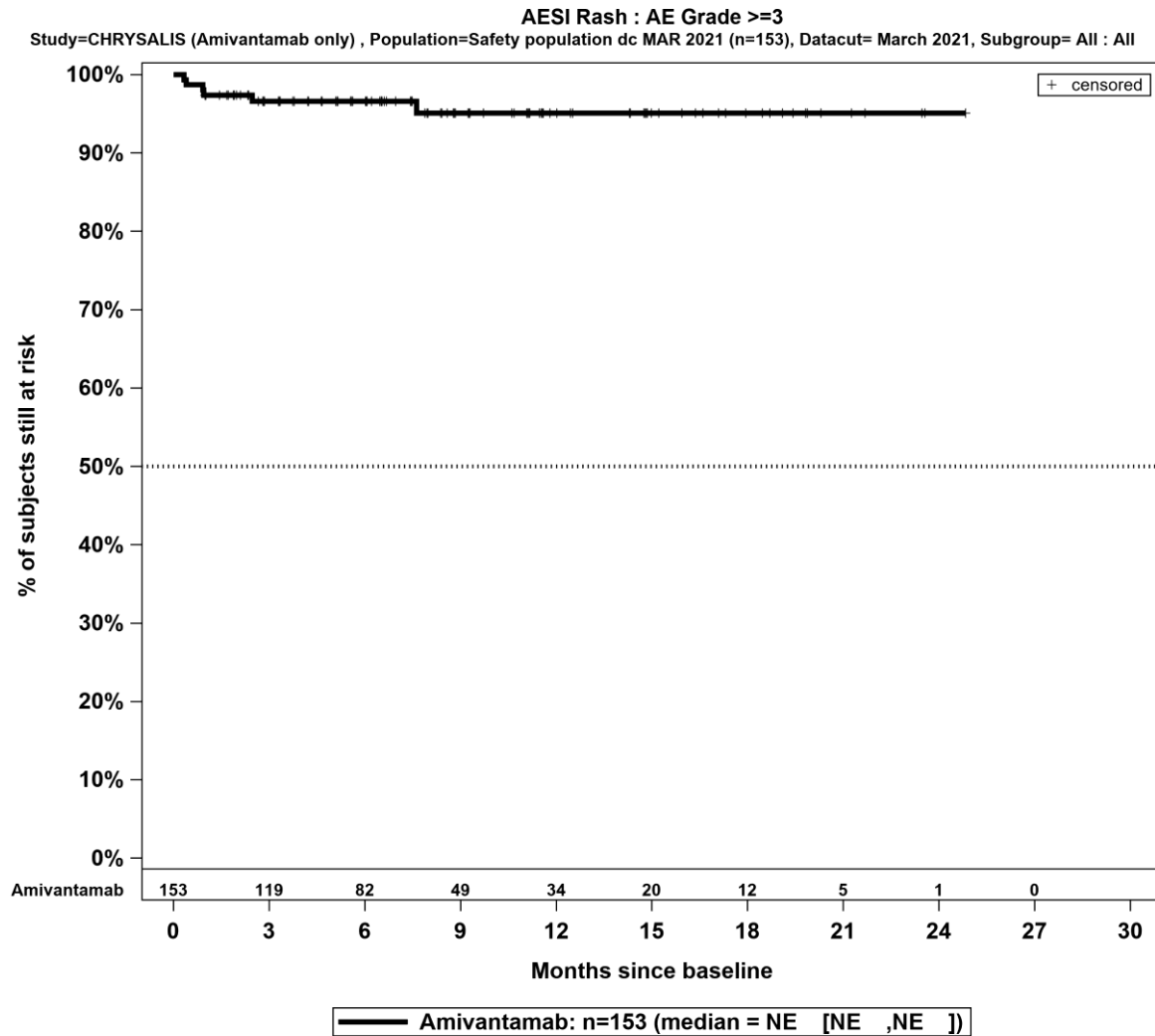
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Hautausschlag - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

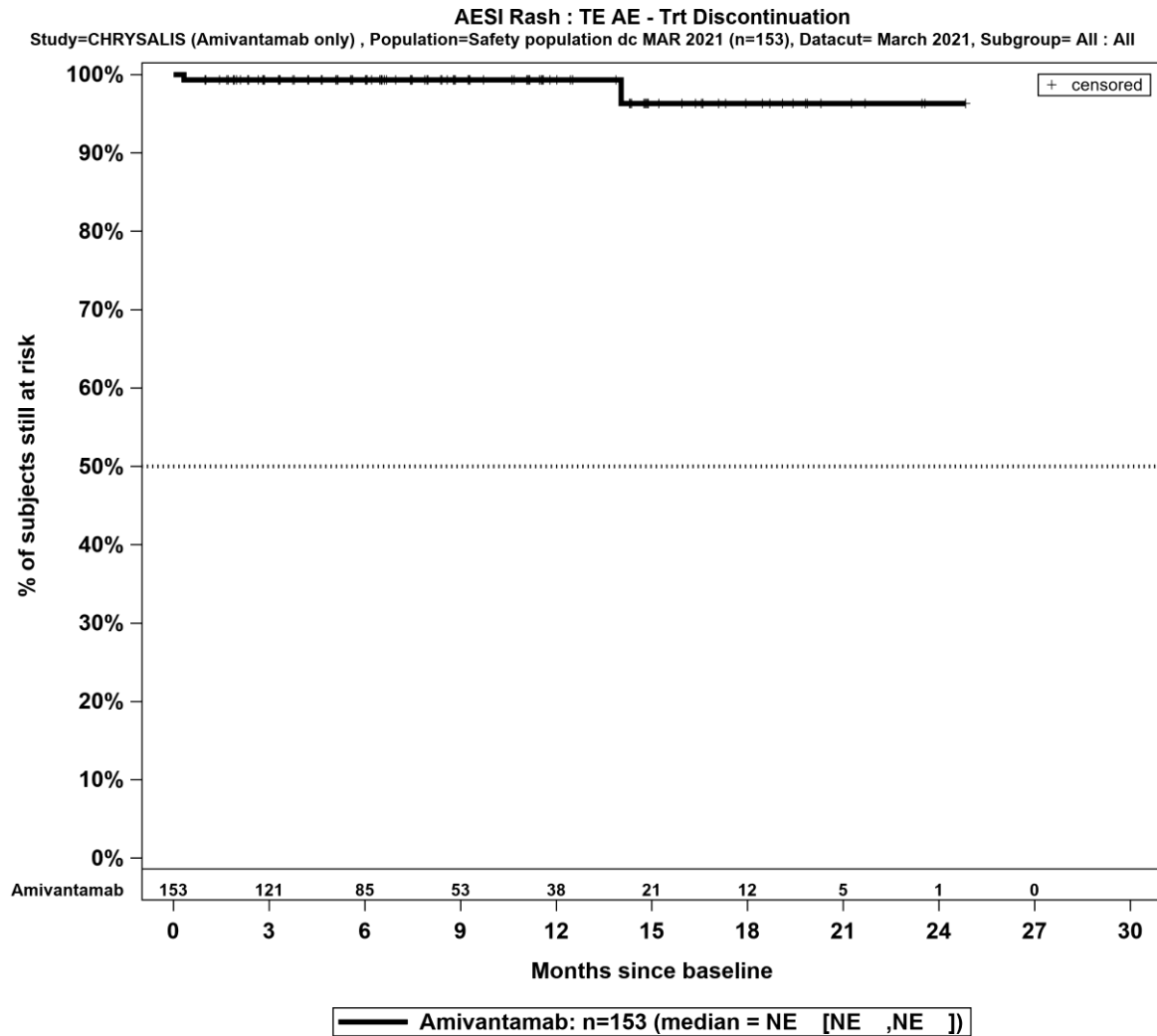
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Hautausschlag - Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE \geq Grad 3) aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



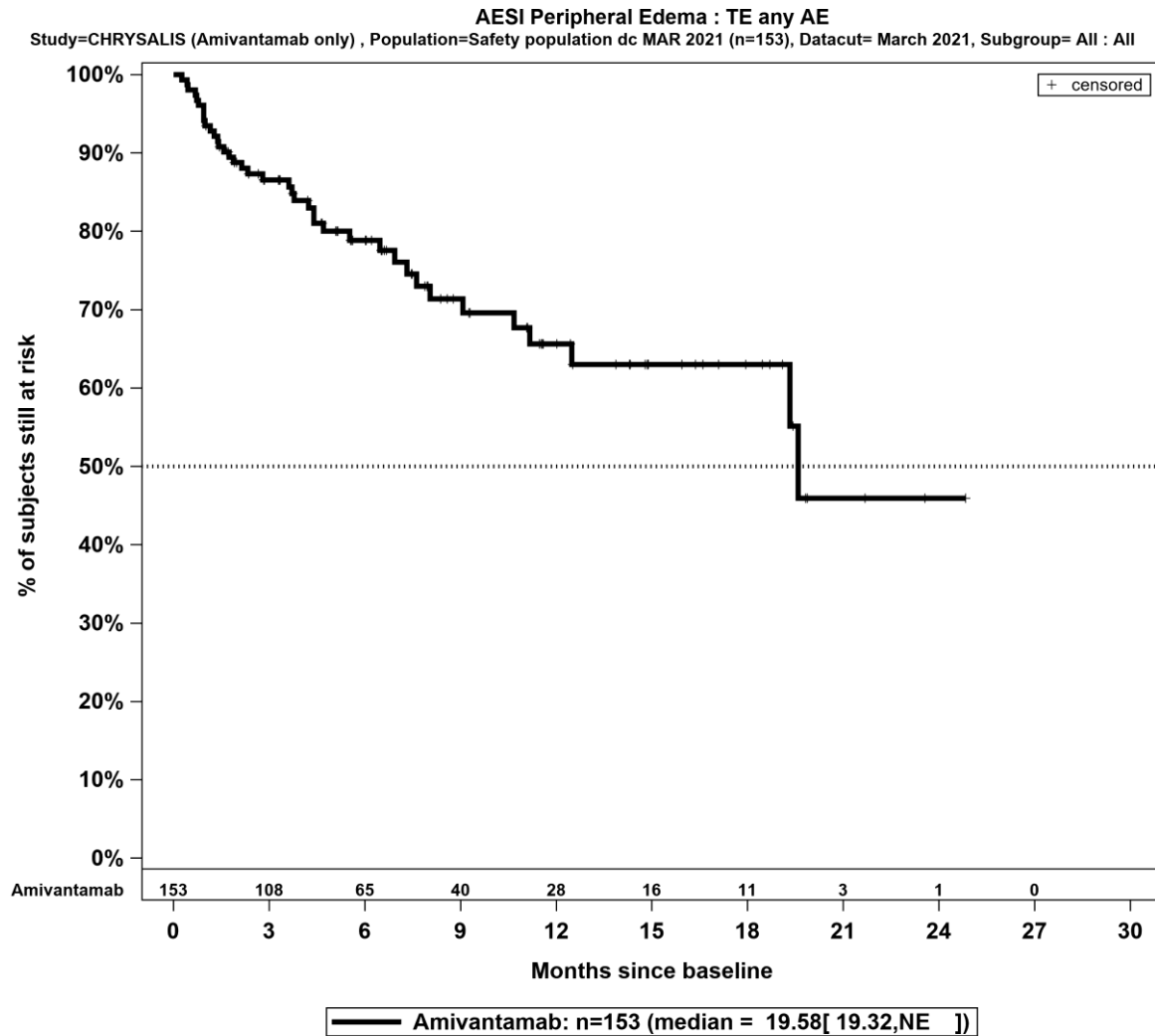
Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Hautausschlag - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, n: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent, Trt: Treatment

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Periphere Ödeme*Tabelle 4-132: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Periphere Ödeme* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

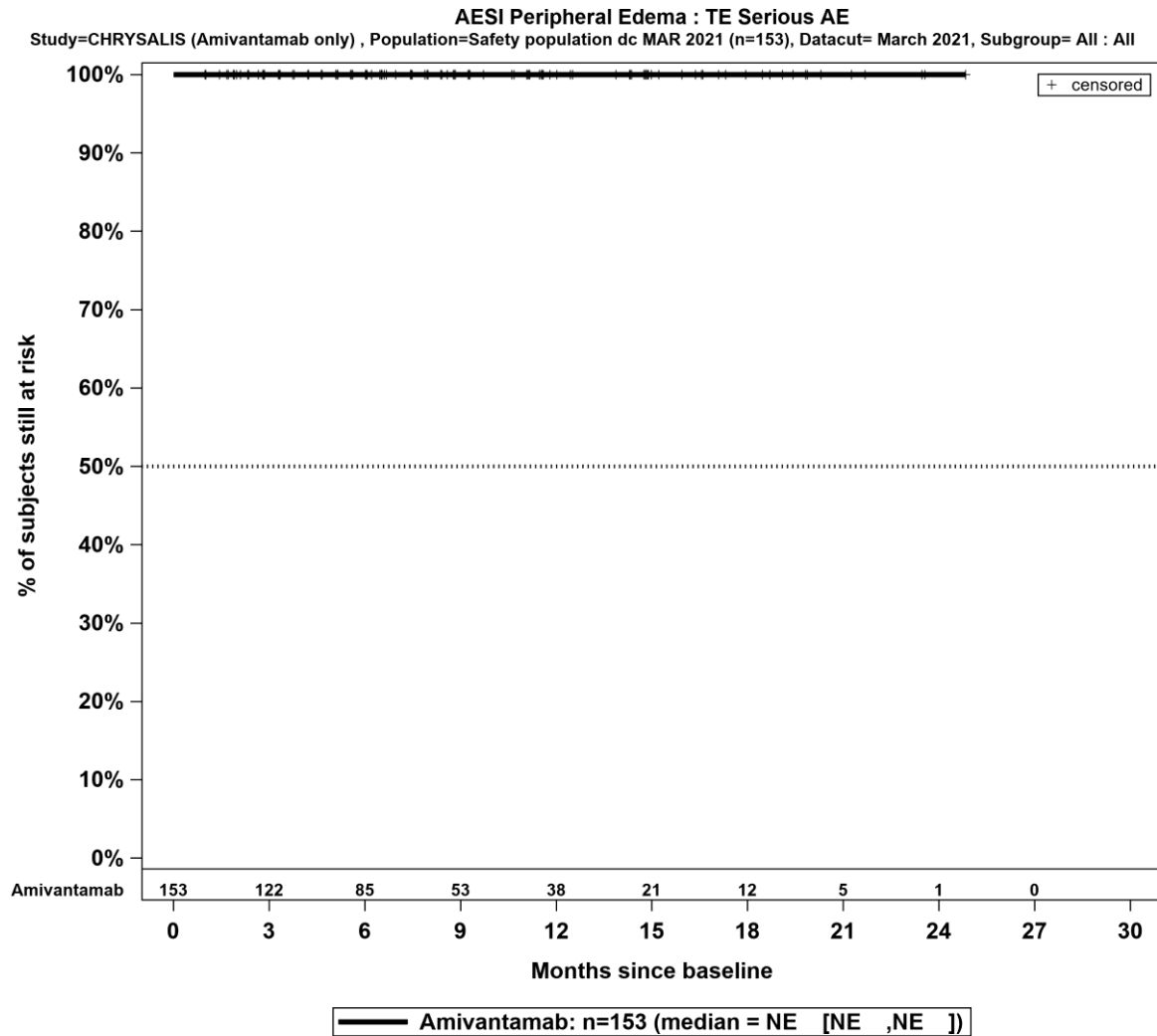
Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
UE von besonderem Interesse: periphere Ödeme - Gesamtrate Jegliche unerwünschten Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	39/153 (25,5%)	19,58 [19,32; n.a.]
UE von besonderem Interesse: periphere Ödeme - Gesamtrate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	0/153 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: periphere Ödeme - Gesamtrate Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)		
CHRYSALIS ^c	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: periphere Ödeme - Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen		
CHRYSALIS ^c	0/153 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Periphere Ödeme - Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

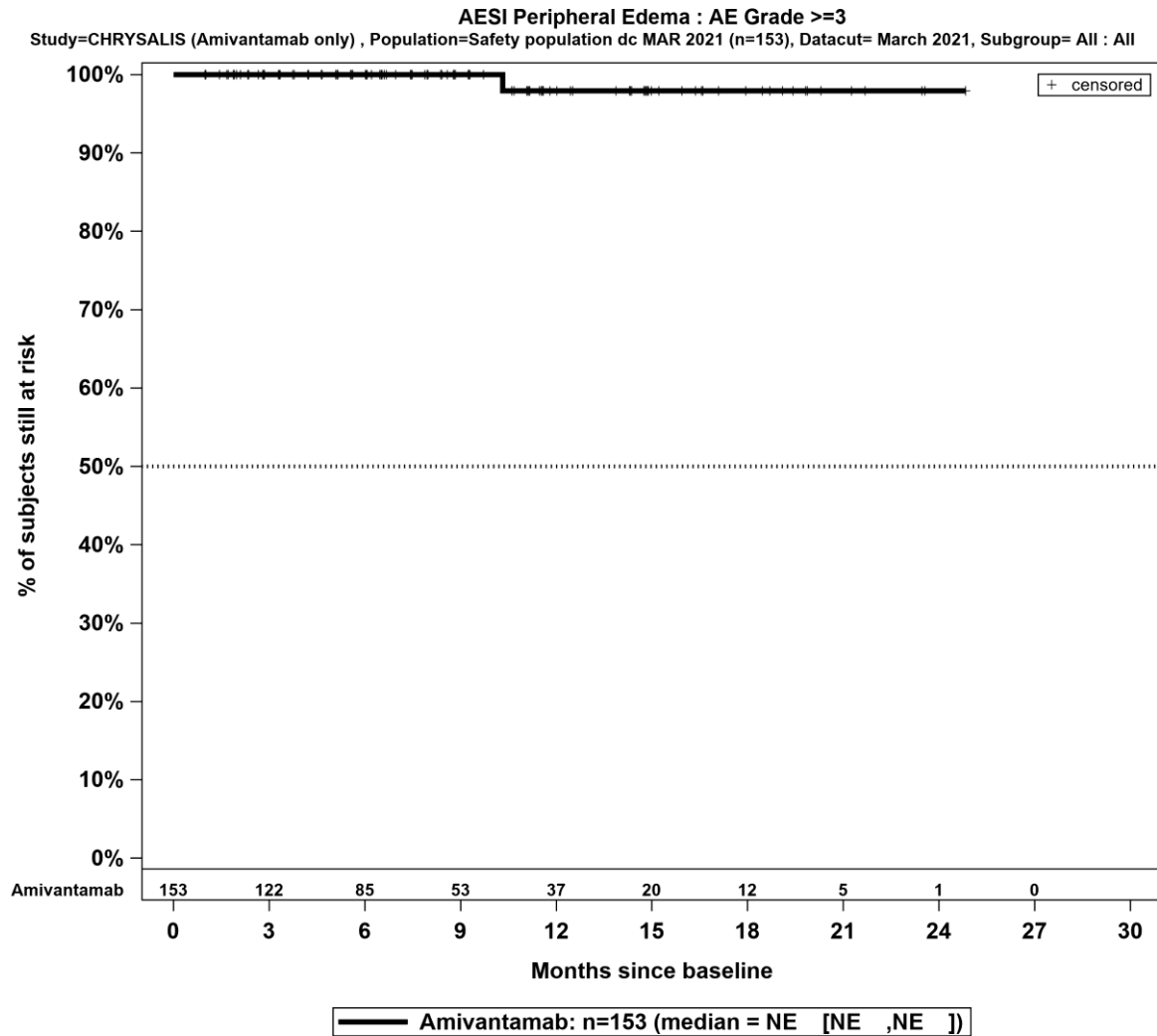
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Periphere Ödeme - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

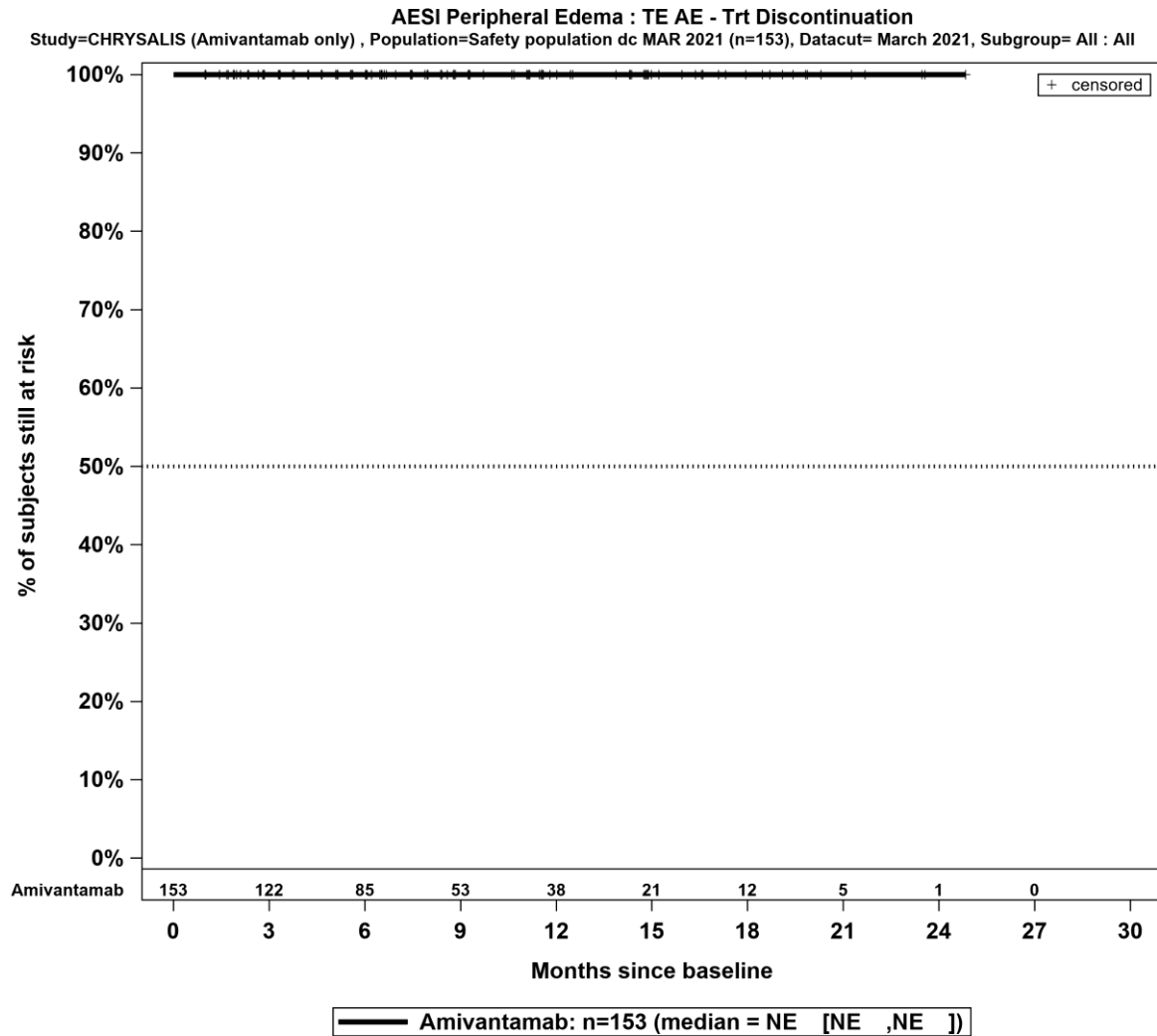
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Periphere Ödeme - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Periphere Ödeme - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

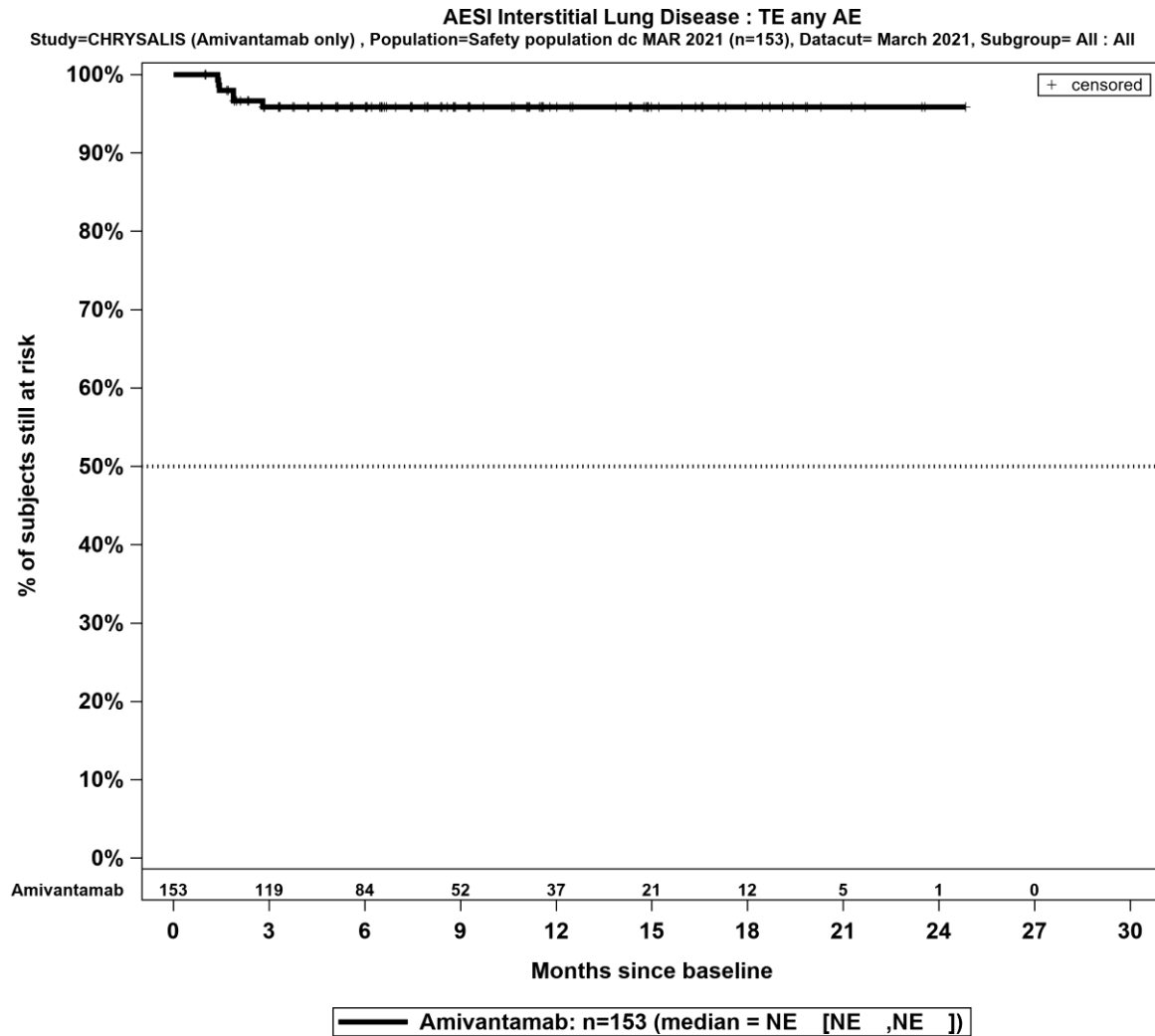
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent, Trt: Treatment

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung

Tabelle 4-133: Einzeldarstellung der Ergebnisse für die Gesamtrate *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung* auf SOC/PT Ebene aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

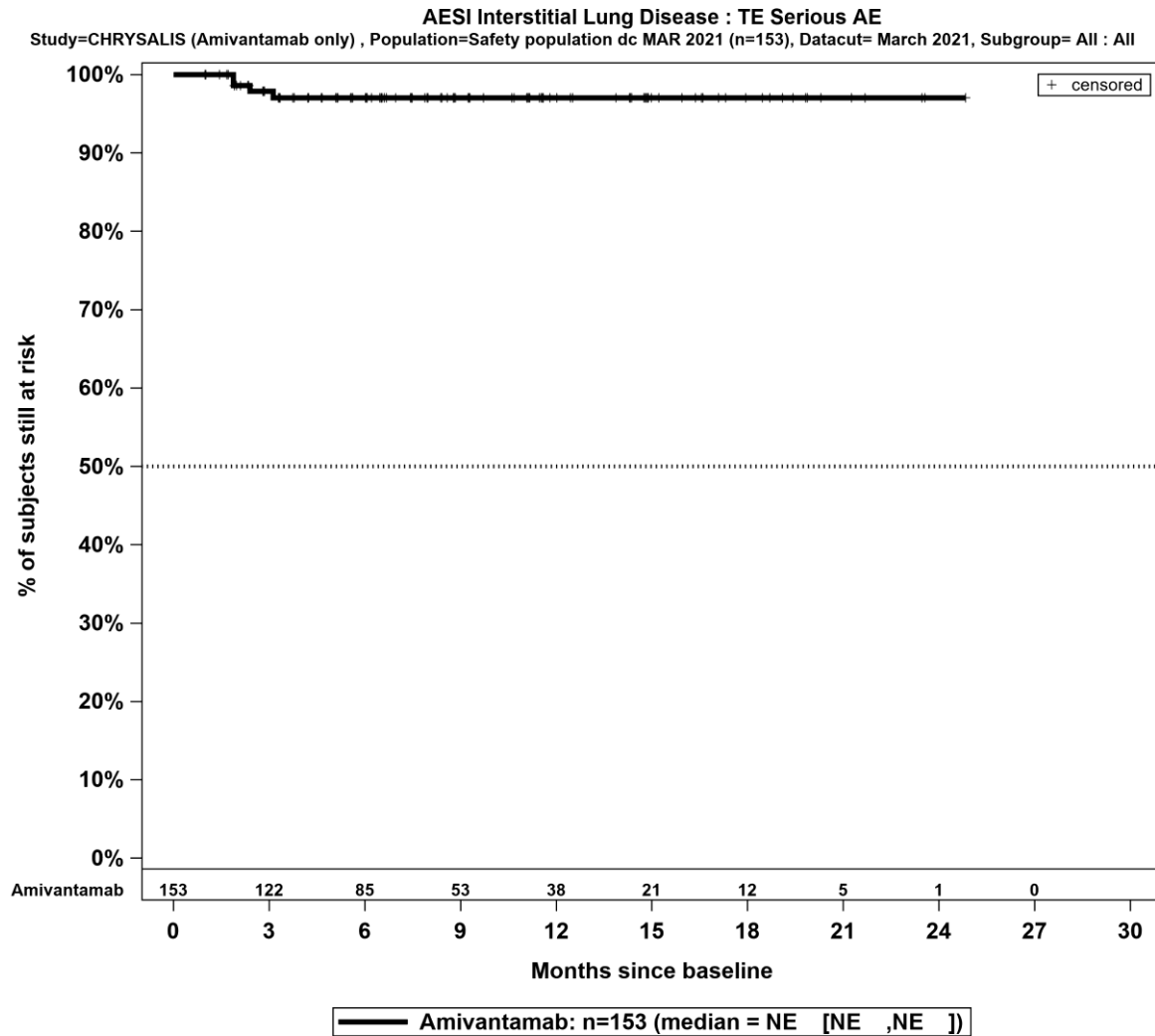
Studie	Amivantamab	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
UE von besonderem Interesse: interstitielle Lungenerkrankung - Gesamtrate Jegliche unerwünschten Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	6/153 (3,9%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: interstitielle Lungenerkrankung - Gesamtrate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
CHRYSALIS ^c	4/153 (2,6%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: interstitielle Lungenerkrankung - Gesamtrate Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)		
CHRYSALIS ^c	1/153 (0,7%)	n.a. [n.a.; n.a.]
UE von besonderem Interesse: interstitielle Lungenerkrankung - Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen		
CHRYSALIS ^c	2/153 (1,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]
<p>a: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Interstitielle Lungenerkrankung - Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

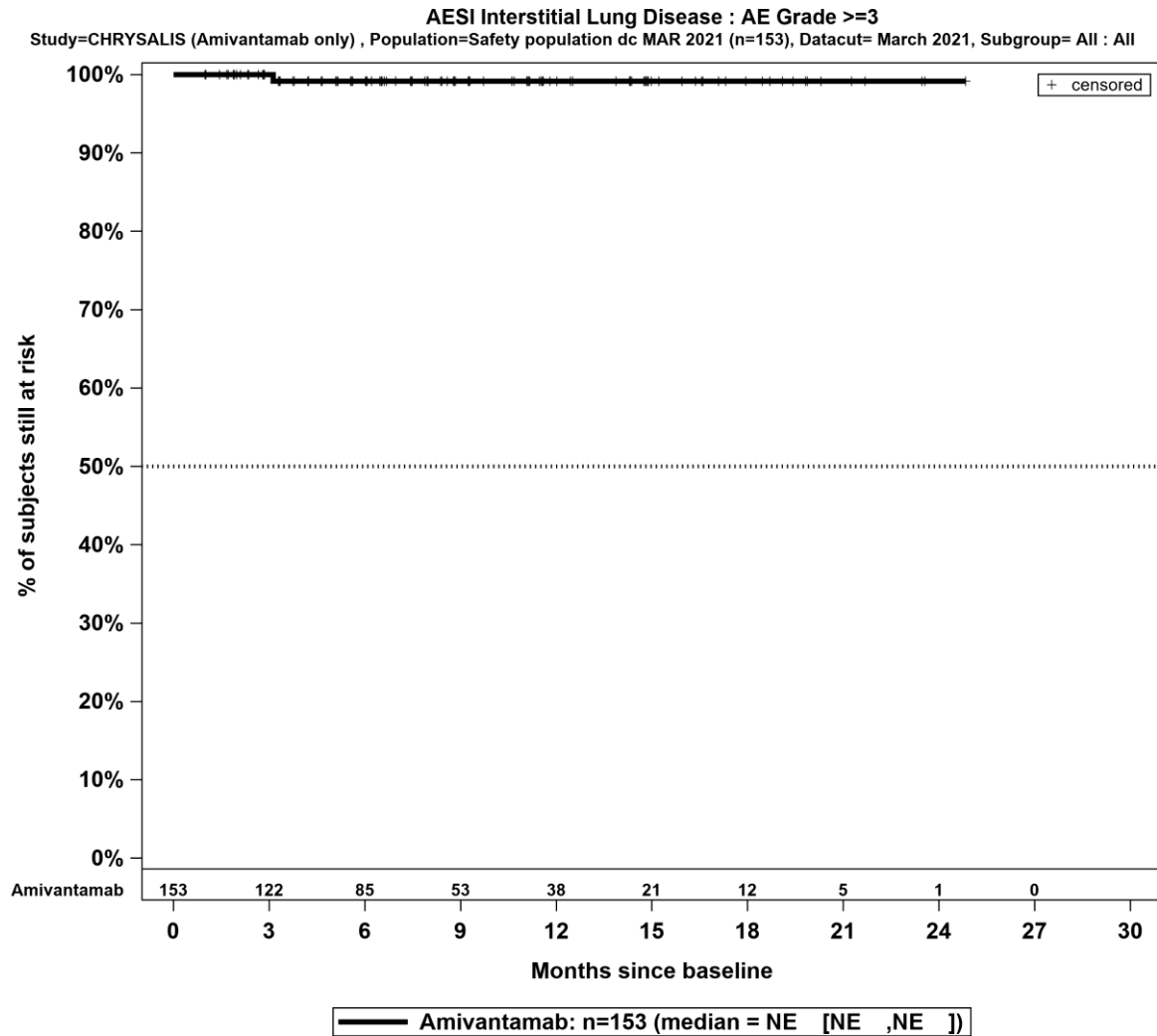
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Interstitielle Lungenerkrankung - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

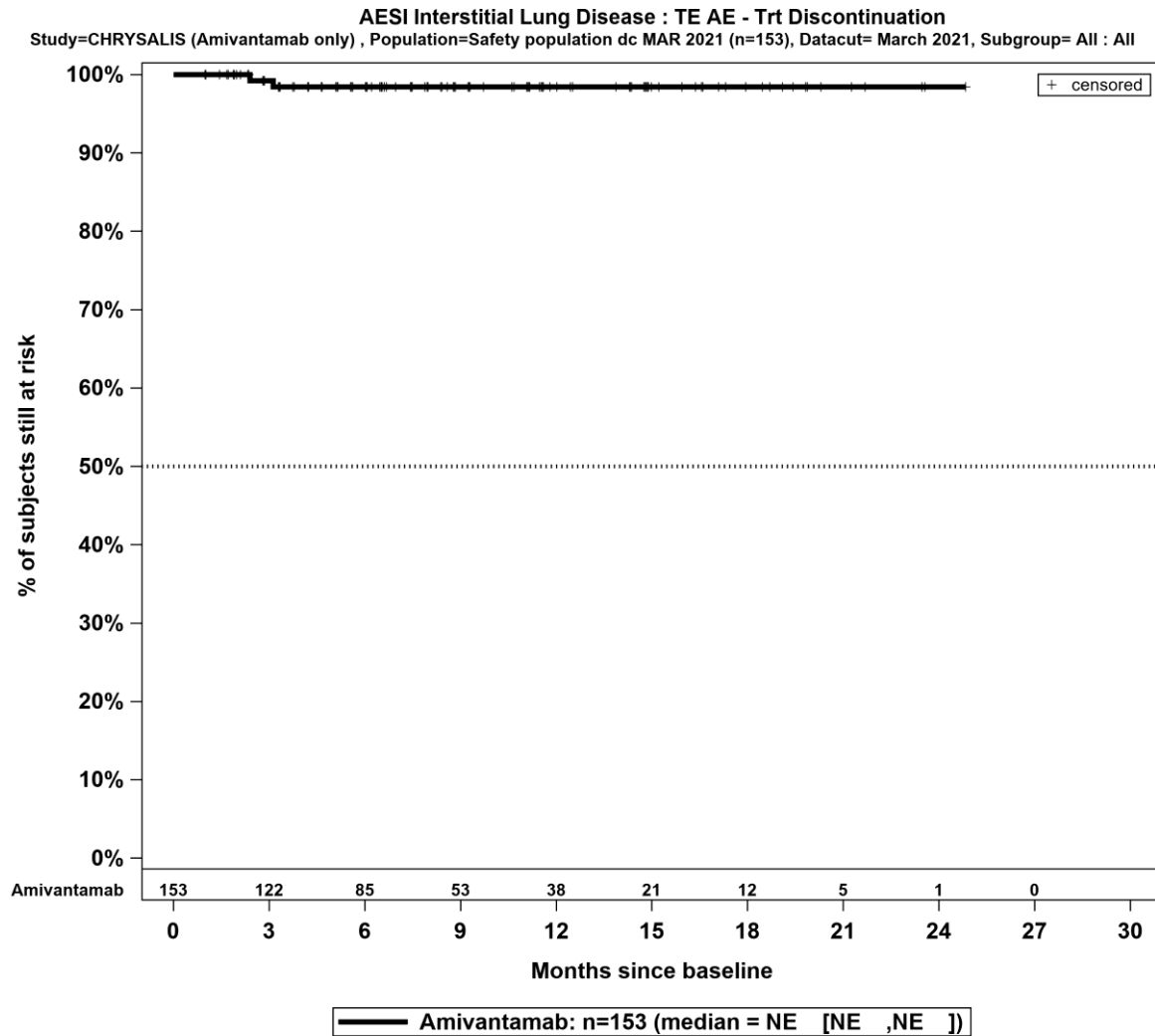
AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Interstitielle Lungenerkrankung - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety -Population

AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar



Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Interstitielle Lungenerkrankung - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021) für die Safety - Population

AE: Adverse Event, AESI: Adverse Event of Special Interest, dc: Datacut, N bzw. N: Anzahl, NE: nicht abschätzbar, TE: Treatment-emergent, Trt: Treatment

4.3.2.3.3.10.2 Vergleichende Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit

Die Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM aus dem deutschen Versorgungskontext werden hinsichtlich der Erfassung der Nebenwirkung im Folgenden beschrieben. Zudem wird eine SLR nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet durchgeführt, um relevante Studien zu den Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zu identifizieren, aus denen sich das Sicherheitsprofil der zVT extrahieren und gegenüber der Studie CHRYSALIS vergleichen lässt.

CRISP

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen werden im CRISP-Register nicht regelhaft erhoben. Im Zuge der Kooperation zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der AIO-Studien-gGmbH wurde ab dem 29. April 2021 eine prospektive Erhebung zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Kohorte begonnen. Der Datenschnitt des CRISP-Registers erfolgt, basierend auf dem von der AIO-Studien-gGmbH definierten Zeitrahmen, jährlich zum 30. Juni. Folglich stehen der Janssen-Cilag GmbH Daten aus dem CRISP-Register zur Sicherheit und Verträglichkeit der zVT vom 29. April 2021 bis zum 30. Juni 2021 zur Verfügung. Wegen des limitierten Erhebungszeitraums wird auf eine umfassende vergleichende Analyse verzichtet und im Folgenden ausschließlich ein deskriptiver Überblick der erhobenen Ereignisse in den Gesamtraten der Sicherheit und Verträglichkeit der Patienten mit einer NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie dargestellt.

Für die Ergebnisse dieser Daten im CRISP-Hauptanalyseset (N=7) wurden in zwei Behandlungslinien jegliche unerwünschten Ereignisse dokumentiert (28,6%). Keines der unerwünschten Ereignisse wurde als schwerwiegend oder schwer (CTCAE ≥ 3) eingeschätzt.

NGM

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen der Forschungsplattform NGM können über Patientenakten der eingeschlossenen Patienten erhoben werden. Im Zuge der Kooperation zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der Universitätsklinik Köln wurden auch Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Kohorte angefragt. Die Daten der Forschungsplattform werden prospektiv innerhalb von Patientenakten dokumentiert, sodass für die vorliegende Fragestellung Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten zu unerwünschten Ereignissen retrospektiv erfasst werden konnten. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen in Patientenakten kann nicht mit einer regelhaft durchgeführten systematischen Erfassung von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in klinischen Studien verglichen werden. Aus diesem Grund werden die Daten zu den Gesamtraten der Verträglichkeit im folgenden Abschnitt deskriptiv dargestellt.

Für die Ergebnisse dieser Daten im NGM-Hauptanalyseset (N=27) wurden in 10 Behandlungslinien jegliche unerwünschten Ereignisse dokumentiert (37%). In 2 Behandlungslinien wurden Ereignisse als Schwerwiegende (7,4%) und in 4 Behandlungslinien Ereignisse als Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) eingeschätzt (14,8%).

Studien mit der zVT zur Auswertung von Verträglichkeitsdaten in einem erweiterten Anwendungsgebiet

Es wurde eine ergänzende SLR nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status durchgeführt, um relevante Studien zu den Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zu identifizieren, aus denen sich das Sicherheitsprofil der zVT extrahieren und gegenüber der Studie CHRYSALIS vergleichen lässt. Die Einschlusskriterien und weitere Details zur durchgeführten SLR lassen sich Tabelle 4-7 und dem Abschnitt 4.2.3.2 entnehmen.

Ausgegangen wird von der Annahme, dass unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Mutationsstatus bei der Behandlung mit einer spezifischen Medikation auftreten und bei fehlenden Daten zur spezifischen Mutation deshalb die Nebenwirkungen bei ähnlichen Anwendungsgebieten herangezogen werden können (13, 14). Um die Vergleichbarkeit des Allgemeinzustands der Patienten mit der Zielpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung sicherzustellen, sollten betrachtete Patientenpopulationen des Anwendungsgebiets jeweils insbesondere in Hinsicht auf mögliche kumulative Toxizität eine platinbasierte Vortherapie erhalten haben (174, 175). Gemäß der S3-Leitlinie Bronchialkarzinom sowie der DGHO Leitlinie sollen Patienten mit einer Exon-20-ins wie Patienten mit einer Wildtyp-Mutation behandelt werden. Das Einschlusskriterium bestimmt für die Patientenpopulation den Einschluss von Studien mit erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach Versagen einer platinbasierten Therapie mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status (im Folgenden „erweitertes Anwendungsgebiet“). Als Intervention werden die drei benannten zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) für die Selektion festgelegt. Endpunkte der Studien müssen patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit enthalten. Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien gesucht und Studien jeder Dauer eingeschlossen (siehe Tabelle 4-7).

Der Vergleich der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten der Studie CHRYSALIS und den entsprechenden Daten zur zVT aus der SLR erfolgt in Form von zwei Analysen. Alle durch die beschriebene Suche identifizierten Studien fließen bei gegebener Datenverfügbarkeit in beide Analysen ein (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Für die erste Analyse wird eine deskriptive Gegenüberstellung der Häufigkeiten über die Gesamtraten der Verträglichkeit vorgenommen: *Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3), falls nicht berichtet, dann (CTCAE Grad 3 + 4) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen.*

Um das Sicherheitsprofil von Amivantamab im Vergleich zur zVT in einer größeren Detailtiefe abzubilden, erfolgt die zweite Analyse der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* auf Ebene der Preferred Terms (PT). Diese werden regelhaft auf Basis einheitlich definierter Regeln und Kriterien für klinische Studien berichtet. Auch diese Analyse kann für einen deskriptiven Vergleich zwischen einer Docetaxel-Therapie bzw. einer Pemetrexed-Therapie und Amivantamab mittels der Studiendaten der Studie CHRYSALIS genutzt werden.

Deskriptiver Vergleich der Gesamtraten der Verträglichkeit von Amivantamab und der zVT im erweiterten Anwendungsgebiet

Im Zuge der SLR konnten Daten zu Docetaxel sowie Pemetrexed identifiziert werden. Für Docetaxel liegen sieben klinische Studien vor. Für Pemetrexed wurden sechs klinische Studien identifiziert. Für diese eingeschlossenen Studien wurde ebenfalls jeweils in den obligatorischen Studienregister- und Studienergebnisdatenbanken die Verfügbarkeit von Sicherheitsdaten geprüft, um die bestmögliche Evidenz darzustellen. Im Folgenden werden für den Vergleich die Daten der unerwünschten Ereignisse des reifsten Datenschnittes dargestellt.

Für Docetaxel in Kombination mit Nintedanib konnten auf der Grundlage der definierten SLR-Kriterien keine Ergebnisse identifiziert werden. Da es sich jedoch bei dieser zVT um eine Kombination von Docetaxel mit Nintedanib handelt, ist davon auszugehen, dass die Daten zu Docetaxel ein Mindestmaß an relevanten Informationen zur Kombinationstherapie liefern. In einer Nutzenbewertung zum Vergleich von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Docetaxel Monotherapie in einer Population von Patienten mit NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie zeigte sich bei gleicher Dosierung von Docetaxel hinsichtlich der Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (176). Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheidet sich die Dosierung von Docetaxel nicht zwischen der Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Nintedanib. Daher ist die Annahme gerechtfertigt, dass das Sicherheitsprofil der Kombination von Docetaxel und Nintedanib auch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht günstiger als das Sicherheitsprofil von Docetaxel als Monotherapie ist.

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

Deskriptiver Vergleich der Gesamtraten der Sicherheit- und Verträglichkeit von Amivantamab und Docetaxel im erweiterten Anwendungsgebiet

Tabelle 4-134: Vergleich der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse über die Gesamtraten der Verträglichkeit sowie Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Studie CHRYSALIS und den identifizierten Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit für Docetaxel für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Wirkstoff	Studie ^a	EGFR-Status	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3+4)	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	Progressionsfreies Überleben Median (in Monaten)	Behandlungsdauer Median (in Monaten) ^b	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Quellen
Docetaxel	GALAXY-2	Wildtyp	89,8%	31,3%	53,8%	10,6%	4,3	2,8 ^c	10,5	(74)
	TARSEQ (GFPC 10.02)	Wildtyp, unklar	96%	n.a.	n.a.	n.a.	2,5	n.a.	8,3	(139)
	IND211	Mutiert, Wildtyp	n.a.	n.a.	n.a.	5%	2,7	2,1 ^c	7,6	(132)
	INTEREST	Mutiert, Wildtyp	n.a.	29%	n.a.	14%	2,7	2,8 ^c	8	(133)
	REVEL	Mutiert	96,1%	42%	n.a.	n.a.	3	3,8	9,1	(137)
	TAILOR	Wildtyp	n.a.	13%	n.a.	n.a.	2,9	n.a.	8,2	(138)
	TARGET	n.a.	n.a.	n.a.	35,3%	n.a.	n.a.	3,3	n.a.	8,8
Docetaxel	-	-	89,8% - 96,1%	13% - 42%	53,8%	5% - 14%	2,5 - 4,3	2,1 - 3,8	7,6 - 10,5	<i>Alle oben genannten Quellen</i>
Amivantamab		EGFR Exon-20-ins	100%	28,8%	40,5% ^e	11,8%	6,93 ^d	7,89	22,77	Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)
<p>a: Die Daten der unerwünschten Ereignisse, das Progressionsfreie Überleben, Behandlungsdauern und das mediane Gesamtüberleben werden für den reifsten Datenschnitt dargestellt.</p> <p>b: Die Behandlungszeit für die unerwünschten Ereignisse wird dem jeweiligen klinischen Studienprotokoll entnommen.</p>										

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

c: Für die 21-Tage-Zykluslängen in Monate wurde ein Monat mit 30 Tagen gleichgesetzt.

d: Progressionsfreies Überleben durch Prüffärzte berichtet.

e: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq 3) treten in der Studie CHRYSALIS mit einer Häufigkeit von 41,8% auf.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, UE: Unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 4-134 wird die Analyse über die Gesamtraten der Verträglichkeit der Studie CHRYSALIS und den Erkenntnissen zu Docetaxel abgebildet.

Beim Vergleich des Sicherheitsprofils von Amivantamab und der zVT Docetaxel gilt es, bei der Interpretation der im Weiteren aufgeführten Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit auch die jeweilige Behandlungs- und Beobachtungsdauer zu berücksichtigen. Die mediane Behandlungsdauer von Amivantamab beträgt für die Safety-Population in der Studie CHRYSALIS 7,89 Monate. Das *Progressionsfreie Überleben* wird an dieser Stelle ebenfalls berichtet, da es bei fehlenden Angaben zur Behandlungsdauer als Annäherung an diese betrachtet werden kann. Das *Progressionsfreie Überleben* beträgt unter Amivantamab 6,93 Monate. Demgegenüber beträgt die mediane Behandlungsdauer unter einer Therapie mit Docetaxel in den identifizierten Studien 2,1 bis 3,8 Monate. Das *Progressionsfreie Überleben* weist mit 2,5 bis 4,3 Monaten eine mit der Behandlungsdauer vergleichbare zeitlichen Spannweite auf. Es wird ersichtlich, dass die Patienten mit Amivantamab eine deutlich längere Behandlungsdauer als mit Docetaxel aufweisen.

Innerhalb der Studie CHRYSALIS liegt eine mediane Beobachtungsdauer (follow-up Zeit) von 13,37 Monaten für die Safety-Population vor. In den in der SLR identifizierten Studien wurde keine mediane Beobachtungsdauer berichtet. Daher wird in der Tabelle 4-134 das mediane *Gesamtüberleben* als Vergleichswert für eine maximal mögliche Beobachtungszeit herangezogen. Während Patienten in der Studie CHRYSALIS unter der Behandlung mit Amivantamab im Median 22,7 Monate überleben, beträgt das mediane *Gesamtüberleben* der in der SLR identifizierten Studien zu Docetaxel bei Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, einer EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status zwischen 7,6 und 10,5 Monaten. Durch diese Informationen ist von einer längeren Beobachtungszeit der Patienten unter Behandlung mit Amivantamab als in den präsentierten Studien zu Docetaxel auszugehen. Mit zunehmender Beobachtungsdauer stehen die Patienten länger unter Risiko, ein unerwünschtes Ereignis zu erfahren. Dieses muss bei der Interpretation der unerwünschten Ereignisse beachtet werden (177).

Die Häufigkeit *Jeglicher unerwünschten Ereignisse* beträgt auf der Grundlage der SLR-Ergebnisse bei Docetaxel 89,8% - 96,1%. Im Vergleich treten bei Amivantamab auf der Grundlage der Studie CHRYSALIS 100% *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf. Wenngleich hier ein Unterschied von 4% - 10% besteht, so ist unter Berücksichtigung der medianen Beobachtungszeiten von einer vergleichbaren Häufigkeit auszugehen.

Die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* betragen bei Docetaxel 13% - 42%. Hierbei handelt es sich um eine breite Spanne, deren Aussagefähigkeit limitiert ist. Die Häufigkeit an *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* beträgt in der Studie CHRYSALIS 28,8%. Da sich der Wert von Amivantamab trotz deutlich längerer Beobachtungszeit innerhalb der Spanne an Häufigkeiten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* von Docetaxel befindet, kann davon ausgegangen werden, dass Amivantamab kein nachteiliges Profil im deskriptiven Vergleich zu Docetaxel aufweist.

Mit einer Häufigkeit von 40,5% liegt der Anteil der *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE Grad 3+4) von Amivantamab in der Studie CHRYSALIS unter jenem von Docetaxel mit einer Häufigkeit von 53,8%. Wenngleich der Gegenüberstellung lediglich der konkrete

Wert einer Docetaxel-Studie zugrunde liegt, legen die Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungs- und Behandlungsdauern nicht nahe, dass es sich bei Amivantamab bei der Verträglichkeit um eine nachteilige Therapieoption in Bezug auf die *Schweren unerwünschten Ereignisse* handelt.

Bei Betrachtung der Gesamtrate der Verträglichkeit *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, zeigt sich, dass bei Docetaxel eine Spanne an Häufigkeiten zwischen 5% - 14% besteht. In der Studie CHRYSALIS werden *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, mit einer Häufigkeit von 11,8% dokumentiert. Da sich der Wert von Amivantamab innerhalb der Spanne von Docetaxel befindet, wird hier angenommen, dass Amivantamab im deskriptiven Vergleich kein nachteiliges Profil im Vergleich zu Docetaxel aufweist.

Aus dem deskriptiven Vergleich der Gesamtraten der Sicherheit und Verträglichkeit geht hervor, dass trotz der langfristigen Gabe von Amivantamab in der Studie CHRYSALIS vergleichbare oder geringere Anteile an unerwünschten Ereignissen auftreten als bei einer Therapie mit Docetaxel in den identifizierten Studien.

Deskriptiver Vergleich der Gesamtraten der Sicherheit- und Verträglichkeit von Amivantamab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib im erweiterten Anwendungsgebiet

Für das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib kann angenommen werden, dass durch die Darstellung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Docetaxel allein ein Mindestmaß an relevanten Informationen vorliegt. Weitere Evidenz zum spezifischen Profil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib auf Ebene der Gesamtraten der Verträglichkeit wurde im Rahmen der SLR nicht identifiziert.

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

Deskriptiver Vergleich der Gesamtraten der Sicherheit- und Verträglichkeit von Amivantamab und Pemetrexed im erweiterten Anwendungsgebiet

Tabelle 4-135: Vergleich der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse über die Gesamtraten der Verträglichkeit sowie Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Studie CHRYSALIS und den identifizierten Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Pemetrexed für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Wirkstoff	Studie ^a	EGFR-Status	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3+4)	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	Progressionsfreies Überleben Median (in Monaten)	Behandlungsdauer Median (in Monaten) ^b	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Quellen
Pemetrexed	CTONG0806	Wildtyp	77,6%	32,9%	n.a.	n.a.	4,8	n.a.	12,4	(126)
	EMD 72000-031	Mutiert	78%	n.a.	50%	n.a.	2,7	2,4	7,9	(70, 128)
	H3E-MC-S103	Mutiert, Wildtyp	67,1%	13,2%	28,9%	n.a.	4,4	4,2 ^c	17,7	(78)
	I4E-MC-JXBC	Mutiert, unklar	98%	n.a.	n.a.	n.a.	2,7	1,8	7,5	(131)
	IND211	Mutiert, Wildtyp	n.a.	n.a.	n.a.	13%	3	3,5 ^c	7,6	(132)
	NCI-2013-01128	Mutiert, unklar	n.a.	n.a.	n.a.	16%	2,9	2,8 ^c	n.a.	(134)
Pemetrexed	-	-	67,1% - 98%	13,2% - 32,9%	28,9% - 50%	13% - 16%	2,7 - 4,8	1,8 - 4,2	7,5 – 17,7	<i>Alle oben genannten Quellen</i>
Amivantamab		EGFR Exon-20-ins	100%	28,8%	40,5% ^e	11,8%	6,93 ^d	7,89	22,77	Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)
<p>a: Die Daten der unerwünschten Ereignisse, das Progressionsfreie Überleben, Behandlungsdauern und das mediane Gesamtüberleben werden für den reifsten Datenschnitt dargestellt.</p> <p>b: Die Behandlungszeit für die Unerwünschten Ereignisse wird dem jeweiligen klinischen Studienprotokoll entnommen.</p>										

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

c: Für die 21-Tage-Zykluslängen in Monate wurde ein Monat mit 30 Tagen gleichgesetzt.

d: Progressionsfreies Überleben durch Prüffärzte berichtet.

e: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) treten in der Studie CHRYSALIS mit einer Häufigkeit von 41,8% auf.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, UE: Unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 4-135 wird die Analyse über die Gesamtraten der Verträglichkeit der Studie CHRYSALIS und den Erkenntnissen zu Pemetrexed abgebildet.

Beim Vergleich des Sicherheitsprofils von Amivantamab und der zVT Pemetrexed gilt es, bei der Interpretation der im Weiteren aufgeführten Ergebnisse zur Sicherheit- und Verträglichkeit auch die jeweilige Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Betracht zu ziehen. Die mediane Behandlungsdauer von Amivantamab beträgt für die Safety-Population in der Studie CHRYSALIS 7,89 Monate. Das *Progressionsfreie Überleben* wird an dieser Stelle ebenfalls berichtet, da es bei fehlenden Angaben zur Behandlungsdauer als Annäherung an diese betrachtet werden kann. Das *Progressionsfreie Überleben* beträgt unter Amivantamab 6,93 Monate. Demgegenüber beträgt die mediane Behandlungsdauer unter einer Therapie mit Pemetrexed in den identifizierten Studien 1,8 bis 4,2 Monate. Das *Progressionsfreie Überleben* weist mit 2,5 bis 5,7 Monaten eine mit der Behandlungsdauer vergleichbare zeitlichen Spannweite auf. Im Vergleich wird ersichtlich, dass die Patienten mit Amivantamab eine deutlich längere Behandlungsdauer als mit Pemetrexed aufweisen.

Innerhalb der Studie CHRYSALIS liegt eine mediane Beobachtungsdauer (follow-up Zeit) von 13,37 Monaten für die Safety-Population vor. In den in der SLR identifizierten Studien wurde keine mediane Beobachtungsdauer berichtet. Daher wird in der Tabelle 4-135 das mediane *Gesamtüberleben* als Vergleichswert für eine maximal mögliche Beobachtungsdauer herangezogen. Während Patienten in der Studie CHRYSALIS unter der Behandlung mit Amivantamab im Median 22,7 Monate überleben, so beträgt das mediane *Gesamtüberleben* der in der SLR identifizierten Studien zu Pemetrexed bei Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, einer EGFR-Mutation oder unklarem EGFR Status zwischen 7,5 und 17,7 Monaten. Durch diese Informationen ist von einer längeren Beobachtungszeit der Patienten unter Behandlung mit Amivantamab als in den präsentierten Studien zu Pemetrexed auszugehen. Mit zunehmender Beobachtungsdauer stehen die Patienten länger unter Risiko, was bei der Interpretation der unerwünschten Ereignisse beachtet werden muss (177).

Die Häufigkeit *Jeglicher unerwünschten Ereignisse* beträgt auf der Grundlage der SLR-Ergebnisse bei Pemetrexed 67,1% - 98%. Im Vergleich treten bei Amivantamab auf der Grundlage der kontrollierten Studie CHRYSALIS 100% *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf. Wenngleich hier ein Unterschied von ca. 2% - 32% besteht, so ist unter Berücksichtigung der medianen Beobachtungszeiten von einer vergleichbaren Häufigkeit auszugehen.

Die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* betragen bei Pemetrexed 13,2% - 32,9%. Die Häufigkeit an *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* beträgt in der Studie CHRYSALIS 28,8%. Da sich der Wert von Amivantamab trotz deutlich längerer Beobachtungszeit in der Spanne von Pemetrexed befindet, kann angenommen werden, dass Amivantamab kein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im deskriptiven Vergleich zu Pemetrexed aufweist.

Mit einer Häufigkeit von 40,5% liegen die auftretenden *Schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE Grad 3 + 4) von Amivantamab in der Studie CHRYSALIS anteilig zwischen denen von Pemetrexed, deren Häufigkeit 28,9% - 50% beträgt. Da sich der Wert von Amivantamab

trotz deutlich längerer Beobachtungszeit innerhalb der Spanne an Häufigkeiten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad 3 + 4)* von Pemetrexed befindet, kann davon ausgegangen werden, dass Amivantamab im deskriptiven Vergleich kein nachteiliges Profil als Pemetrexed aufweist.

Die Gesamtrate der Verträglichkeit *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, zeigt, dass bei Pemetrexed der Anteil zwischen 13% und 16% liegt. Die Häufigkeit der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, beträgt in der Studie CHRYSALIS 11,8%. Da sich der Wert von Amivantamab trotz deutlich längerer Behandlungszeit unterhalb der Spanne von Pemetrexed befindet, kann angenommen werden, dass es sich bei Amivantamab im Vergleich zu Pemetrexed kein nachteiliges Profil in Bezug auf die *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, handelt.

Aus dem deskriptiven Vergleich der Gesamtraten der Sicherheit und Verträglichkeit geht hervor, dass trotz der langfristigen Gabe und der längeren Beobachtungsdauer von Amivantamab in der Studie CHRYSALIS vergleichbare oder geringere Anteile an unerwünschten Ereignissen auftreten als bei einer Therapie mit Pemetrexed in den identifizierten Studien.

Deskriptiver Vergleich der Sicherheitsprofile auf der Ebene der Preferred Terms (PT) der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Es werden die identifizierten Informationen zu den *Schweren unerwünschten Ereignissen* auf Ebene der PT und dazugehöriger SOC berichtet, um die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile von Amivantamab und denjenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien detaillierter miteinander vergleichen zu können. Gemäß den in der Modulvorlage angegebenen Kriterien zur Darstellung von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT werden lediglich diejenigen Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt, welche in mindestens einer der identifizierten Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auftreten. Aufgrund der unterschiedlichen Studiengrößen der in der SLR identifizierten Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde eine weitere Normierung der Werte auf alle Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nicht angewendet. Da für die zVT keine Angaben auf Ebene der SOC identifiziert wurden, erfolgt die Darstellung allein auf Ebene der identifizierten PT. Zur klinischen Einordnung werden die Angaben der PT um ihre jeweilige SOC ergänzt.

Deskriptiver Vergleich der Sicherheitsprofile von Amivantamab und Docetaxel (PT, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)Tabelle 4-136: Deskriptiver Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* auf Ebene der PT von Docetaxel für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

MedDRA Preferred Term (System-Organ Class)	Docetaxel - Fälle (in %) ^a	Amivantamab - Fälle (in %) ^b
Febrile Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)	3,22% - 8,25% (66, 73, 80, 92)	0% ^c
Pneumonie (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	0,58% - 6,71% (66, 73, 80, 92)	3,27%
Progression einer bösartigen Neubildung (Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen))	5,13% (66)	0% ^c
Ermüdung (Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)	0,29% - 5,26% (66, 73, 80, 90, 92, 104)	0% ^c

a: Die Spannen beruhen auf den niedrigsten und höchsten in den identifizierten klinischen Studien berichteten Raten für den jeweilige MedDRA PT.
b: Die Anteile basieren auf den Ergebnissen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (30.03.201) für die Safety-Population (alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten) (152).
c: Für Amivantamab wurde in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (30.03.201) für die Safety-Population (alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten) keine Fälle von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für diesen MedDRA PT beobachtet.
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term, SOC: System-Organ Class)

Unter der Behandlung mit Amivantamab treten in der Studie CHRYSALIS keine PT *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit $\geq 5\%$ auf. Unter der Behandlung mit Docetaxel wurden auf Ebene der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ identifiziert.

Febrile Neutropenien treten als *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit von 3,22% - 8,25% bei einer Behandlung mit Docetaxel auf, während diese bei einer Behandlung mit Amivantamab nicht beobachtet werden.

Der PT *Pneumonie* kann bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bei einer Behandlung mit Docetaxel mit einer Häufigkeit zwischen 0,58% - 6,71% auftreten, bei Amivantamab wird sie in der Studie CHRYSALIS sie mit einer Häufigkeit von 3,27% bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* beobachtet.

Der PT *Progression einer bösartigen Neubildung* bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* tritt unter der Behandlung mit Docetaxel mit ca. 5,13% bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* auf, wohingegen sie bei der Behandlung mit Amivantamab in der Studie CHRYSALIS nicht beobachtet wird.

Der PT *Ermüdung* bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* tritt unter der Behandlung mit Docetaxel 0,29%-5,26% auf, während unter der Behandlung mit Amivantamab in der Studie CHRYSALIS keine *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* in dieser PT dokumentiert sind.

Dieser deskriptive Vergleich relevanter *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ hilft, eine Einschätzung zum Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil der jeweiligen Substanzen zu erlangen. Unter der Behandlung mit Amivantamab werden keine PT *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit $\geq 5\%$ beobachtet. Bei Docetaxel treten in mindestens einer Studie die PT *Febrile Neutropenie, Pneumonie, Progression einer bösartigen Neubildung* und *Ermüdung* auf, welche bei Amivantamab entweder nicht oder nur in geringerem Ausmaß beobachtet werden.

Deskriptiver Vergleich der Sicherheitsprofile von Amivantamab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (PT, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

Für das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib kann angenommen werden, dass durch die Darstellung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Docetaxel allein ein Mindestmaß an relevanten Informationen vorliegt. Weitere Evidenz zum spezifischen Profil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib auf Ebene der Gesamtraten der Verträglichkeit wurde im Rahmen der SLR nicht identifiziert.

Deskriptiver Vergleich der Sicherheitsprofile von Amivantamab und Pemetrexed (PT, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

Tabelle 4-137: Deskriptiver Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* auf Ebene der PT, von Pemetrexed für Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

MedDRA Preferred Term	Pemetrexed – Fälle (in %) ^a	Amivantamab – Fälle (in %) ^b
Thrombozytopenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)	1,04% - 28% (80), (86), (77), (88)	0% ^c
Neutropenie	1,38% - 8% (80), (86), (88), (77)	0% ^c
Pneumonie (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	1,25% - 5,88% (77), (80), (88)	3,27%
Hyponatriämie (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)	5% (77), (80), (88)	0% ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^d (Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)	16% (70)	0% ^c

a: Die Spannen beruhen auf den niedrigsten und höchsten in den identifizierten klinischen Studien berichteten Raten für den jeweilige MedDRA PT.

b: Die Anteile basieren auf den Ergebnissen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (30.03.201) für die Safety-Population (alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten) (152).

c: Für Amivantamab wurde in der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (30.03.201) für die Safety-Population (alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten) keine Fälle von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für diesen MedDRA PT beobachtet.

d: In der Quelle ist keine PT zur SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort benannt, weshalb die SOC Angabe für den PT übernommen wird.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term, SOC: System-Organ Class)

Unter der Behandlung mit Amivantamab treten keine PT *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit $\geq 5\%$ auf. Unter der Behandlung mit Pemetrexed wurden auf Ebene der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ identifiziert.

Thrombozytopenien treten als *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit von 1,04% – 28% bei einer Behandlung mit Pemetrexed auf, während diese bei einer Behandlung mit Amivantamab in der Studie CHRYSALIS nicht beobachtet werden.

Der PT *Neutropenien* bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* tritt unter der Behandlung mit Pemetrexed mit einer Häufigkeit von 1,38% - 8% auf, bei der Behandlung mit Amivantamab im Rahmen der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* in der Studie CHRYSALIS wird er nicht beobachtet.

Der PT *Pneumonie* bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* wird mit einem Anteil von 3,27% bei einer Behandlung mit Amivantamab beobachtet, während er bei einer Behandlung mit Pemetrexed mit einer Häufigkeit zwischen 1,25% – 5,88% berichtet wird.

Der PT *Hyponatriämie* tritt unter der Behandlung mit Pemetrexed mit einer Häufigkeit von 5% auf, bei der Behandlung mit Amivantamab in der Studie CHRYSALIS wird er für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* nicht berichtet.

Der PT *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* bei den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* tritt unter der Behandlung mit Pemetrexed bei 16% der Patienten auf, bei der Behandlung mit Amivantamab werden keine *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* dieser Art dokumentiert.

Dieser deskriptive Vergleich *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ hilft, eine Einschätzung zum Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil der jeweiligen Substanzen zu erlangen. Unter der Behandlung mit Amivantamab werden keine PT *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit $\geq 5\%$ beobachtet. Bei Pemetrexed treten in mindestens einer Studie die PT *Thrombozytopenien*, *Neutropenien*, *Hyponatriämie* und *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* auf, welche bei der Behandlung mit Amivantamab in der Studie CHRYSALIS nicht oder nicht in diesem Ausmaß beobachtet werden.

Zusammenfassung zur Auswertung von Verträglichkeitsdaten von Amivantamab und der zVT im erweiterten Anwendungsgebiet

Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT über den Gesamtraten der Verträglichkeit lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als mit der zVT verbunden ist. In der Gesamtschau ergibt sich in beiden Vergleichen lediglich für die Gesamtrate *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ein numerischer Nachteil der Anteile zuungunsten von Amivantamab. Dies kann auf die längere Beobachtungsdauer in der Studie CHRYSALIS zurückgeführt werden und spiegelt sich nicht in den anderen Gesamtraten wider. In allen anderen Gesamtraten weist Amivantamab ähnliche oder niedrigere Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse auf.

Unter der Behandlung mit Amivantamab treten keine PT *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit $\geq 5\%$ auf. In den identifizierten Studien zu Docetaxel und Pemetrexed traten jeweils in mehreren PT *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf, welche bei der Behandlung mit Amivantamab in der Studie CHRYSALIS nicht oder nicht in diesem Ausmaß beobachtet werden.

Für das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib kann angenommen werden, dass durch die Darstellung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Docetaxel allein ein Mindestmaß an relevanten Informationen vorliegt. Weitere Evidenz zum spezifischen Profil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib auf Ebene der Gesamtraten der Verträglichkeit wurde im Rahmen der SLR nicht identifiziert.

Die Ergebnisse dieses deskriptiven Vergleichs zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapien der zVT werden als Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.3.11 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.**

Tabelle 4-138 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen
Gesamtmortalität			
CHRYSA LIS vs. CRISP	•	•	•
CHRYSA LIS vs. NGM	•	•	•
CHRYSA LIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	•	•	•
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie			
CHRYSA LIS vs. CRISP	•	•	•
CHRYSA LIS vs. NGM	•	•	•
CHRYSA LIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	•	•	•
Allgemeine Ansprechrate (INV)			
CHRYSA LIS vs. CRISP	•	•	n.d.
CHRYSA LIS vs. NGM	•	•	•
CHRYSA LIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	•	•	•
Progressionsfreies Überleben (INV)			
CHRYSA LIS vs. CRISP	•	•	•
CHRYSA LIS vs. NGM	•	•	•
CHRYSA LIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 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 4-139: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CHRYSALIS vs. CRISP, CHRYSALIS vs. NGM und CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM

Endpunkt Studie	Geschlecht ^a	Alter ^a	Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen ^a
Gesamtmortalität			
CHRYSALIS vs. CRISP	0,6734	0,3817	0,6229
CHRYSALIS vs. NGM	0,8787	0,7143	0,7672
CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	0,6908	0,5949	0,5105
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie			
CHRYSALIS vs. CRISP	0,2658	0,2949	0,9918
CHRYSALIS vs. NGM	0,1152	0,1597	0,4011
CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	0,1086	0,0615	0,6003
Allgemeine Ansprechrate (INV)			
CHRYSALIS vs. CRISP	0,0828	0,3425	k.A.
CHRYSALIS vs. NGM	0,0676	0,0495	0,5522
CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	0,0125	0,5120	0,1967
Progressionsfreies Überleben (INV)			
CHRYSALIS vs. CRISP	0,3233	0,3370	0,9926
CHRYSALIS vs. NGM	0,8082	0,9984	0,5405
CHRYSALIS vs. Gepoolt CRISP/NGM	0,6908	0,2684	0,8606
a: Berechnet mittels Cox-Proportional Hazard Model (Ereigniszeitanalysen) bzw. logistischer Regression (binäre Endpunkte) mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe Interaktionsterm im Modell. Der Interaktions-p-Wert entspricht dem p-Wert des Interaktionsterms. Abkürzungen: 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.

4.3.2.3.3.11.1 Subgruppenanalysen Allgemeine Ansprechrate

NGM

Tabelle 4-140: Signifikanter Interaktions-p-Wert, Vergleich CHRYSALIS und NGM – Allgemeine Ansprechrate, Subgruppe Alter

Studie	Amivantamab ^a	Multikomparator ^b	Amivantamab vs. Multikomparator
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^d	OR [95%-KI] p-Wert ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f			
NGM Gesamtpopulation			
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)	2/19 (10,5%)	4,96 [1,09; 22,53] p=0,0245
NGM, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0495			
< 65	27/67 (40,3%)	0/10 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.
≥ 65	15/47 (31,9%)	2/9 (22,2%)	1,64 [0,30; 8,86] p=0,5659
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021 für alle Behandlungslinien, einschließlich Beobachtungen mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>d: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>e: OR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk genomische Medizin, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, RR: Risk Ratio</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>			

Es zeigt sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate* im Vergleich der Studie CHRYSALIS und NGM (Hauptanalyseset) in der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0495$. In der Kategorie < 65 ist kein OR berechenbar, wobei 27 Ereignisse im Amivantamab aufgetreten sind und kein Ereignis im Multikomparatorarm. Das OR in der Kategorie ≥ 65 ist nicht signifikant.

Gepoolt CRISP/NGM

Tabelle 4-141: Signifikanter Interaktions-p-Wert, Vergleich CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM – Allgemeine Ansprechrate Subgruppe Geschlecht

Studie	Amivantamab ^a	Multikomparator ^b	Amivantamab vs. Multikomparator
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^d	OR [95%-KI] p-Wert ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f			
Gepoolt: Gesamtpopulation			
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	2,92 [0,93; 9,11] p=0,0576
Gepoolt: Geschlecht, Interaktion: p=0,0125			
Männlich	17/44 (38,6%)	0/12 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.
Weiblich	25/70 (35,7%)	4/12 (33,3%)	1,11 [0,30; 4,06] p=0,8741
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen für alle Behandlungslinien, einschließlich Beobachtungen mit dokumentiertem oder angenommenem ECOG-Status.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>d: Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>e: OR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk genomische Medizin, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, RR: Risk Ratio</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>			

Es zeigt sich bei der naiven Analyse des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate* im Vergleich der Studie CHRYSLIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) in der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0495$. In der Kategorie *männlich* ist kein OR berechenbar, wobei 17 Ereignisse im Amivantamab aufgetreten sind und kein Ereignis im Multikomparatorarm. Das OR in der Kategorie *weiblich* ist nicht signifikant.

4.3.2.3.3.11.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Im Vergleich der Studie CHRYSALIS gegen CRISP liegen keine signifikanten Interaktionen vor.

Im Vergleich der Studie CHRYSALIS gegen NGM liegt eine signifikante Interaktion in der Subgruppe Alter (< 65 , ≥ 65) für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* vor. Diese Interaktion zeigt sich in keinem der anderen Endpunkte, sodass sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen lässt.

Im Vergleich der Studie CHRYSALIS gegen Gepoolt CRISP/NGM liegt eine signifikante Interaktion in der Subgruppe Geschlecht (Männlich, Weiblich) für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* vor. Diese Interaktion zeigt sich in keinem der anderen Endpunkte, sodass sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen lässt.

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass sich auf Basis der auftretenden statistisch signifikanten p-Interaktionsterme der Subgruppen über alle Endpunktkategorien und Endpunkte hinweg keine systematischen Muster erkennen lassen. Es wird davon ausgegangen, dass es sich hier um falsch-positive Befunden aufgrund von multiplem Testen handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen der Hauptanalysen.

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).

Tabelle 4-142: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Studie CHRYSALIS NCT02609776
Studiendokumente
Studienbericht (6), Studienbericht Addendum (7), 120-Tage Safety Update (8)
Studienprotokoll (178), Amendments 1-9 (4, 179-186)
Statistischer Analyseplan (187), Statistischer Analyseplan der Interimsanalyse (5)
Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2022 (150, 152)
Publikationen
Park et al. 2021 (3)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02609776 (63)
WHO ICTRP NCT02609776 (64), JPRN-JapicCTI-184169 (65)
Studie CRISP
Studiendokumente
Projektplan (142)
Synopse (151)
Publikationen
Griesinger et al. 2021 (122)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02622581 (119)
WHO ICTRP NCT02622581 (188) DRKS00010126 (120)
Studie NGM
Studiendokumente
Synopse (124)
Publikationen
Büttner et al. 2019 (123)

Tabelle 4-143: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen – Verträglichkeitsdaten im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Studie CheckMate 078
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Wu et al. 2019 (125)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02613507 (66)
WHO ICTRP NCT02613507 (67)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen
Studie CTONG0806
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Zhou et al. 2014 (126)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00891579 (68)
WHO ICTRP NCT00891579 (69)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen
Studie EMD 72000-031
Studiendokumente
Disclosure Synopsis, Trial No. EMD 72000 – 031 (127)
Publikationen
Schiller et al. 2010 (128)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00111839 (70)
EU-CTR EudraCT 2006-000899-32 (71)
WHO ICTRP NCT00111839 (72)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen

Studie GALAXY-2
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Pillai et al. 2020 (129)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01798485 (73)
EU-CTR EudraCT 2012-004349-34 (74)
WHO ICTRP EUCTR2012-004349-34 (75) DRKS00006317 (76)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen
Studie H3E-MC-S103
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Lee et al. 2013 (130)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00550173 (77)
EU-CTR EudraCT 2007-003912-72 (78)
WHO ICTRP NCT00550173 (79)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen
Studie I4E-MC-JXBC
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Kim et al. 2013 (131)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00095199 (80)
WHO ICTRP NCT00095199 (81)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen

Studie IND211
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Bradbury et al. 2018 (132)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01708993 (82)
WHO ICTRP NCT01708993 (83)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen
Studie INTEREST
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Kim et al. 2008 (133)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00076388 (84)
WHO ICTRP NCT00076388 (85)
Internetseite des G-BA: (108-112)
Studie NCI-2013-01128
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Li et al. 2017 (134)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00950365 (86)
WHO ICTRP NCT00950365 (87)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen

Studie PARAMOUNT
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Gridelli et al. 2013 (135)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00789373 (88)
WHO ICTRP NCT00789373 (89)
Internetseite des G-BA: (109)
Studie PROLUNG
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Arrieta et al. 2020 (136)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02574598 (90)
WHO ICTRP NCT02574598 (91)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen
Studie REVEL
Studiendokumente
Clinical Study Report Synopsis (95)
Publikationen
Garon et al. 2014 (137)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01168973 (92)
EU-CTR EudraCT 2010-021297-11 (93)
WHO ICTRP EUCTR2010-021297-11-DE (94)
Internetseite des G-BA: (113-115, 117, 118, 189)

Studie TAILOR
<i>Studiendokumente</i>
Nicht verfügbar
<i>Publikationen</i>
Garassino et al. 2013 (138)
<i>Studienregistereinträge</i>
clinicaltrials.gov NCT00637910 (96)
EU-CTR EudraCT 2007-004786-17 (97)
WHO ICTRP EUCTR2007-004786-17-IT (98)
<i>Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen</i>
Studie TARGET
<i>Studiendokumente</i>
Nicht verfügbar
<i>Publikationen</i>
Nicht verfügbar
<i>Studienregistereinträge</i>
clinicaltrials.gov NCT01577654 (99)
EU-CTR EudraCT 2012-000966-40 (100)
WHO ICTRP NCT01577654 (101)
<i>Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen</i>
Studie TARSEQ (GFPC 10.02)
<i>Studiendokumente</i>
Nicht verfügbar
<i>Publikationen</i>
Auliac et al. 2014 (139)
<i>Studienregistereinträge</i>
clinicaltrials.gov NCT01350817 (102)
WHO ICTRP NCT01350817 (103)
<i>Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen</i>

Studie ZODIAC
Studiendokumente
Nicht verfügbar
Publikationen
Herbst et al. 2010 (140)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT00312377 (104)
EU-CTR EudraCT 2005-004749-32 (105)
WHO ICTRP EUCTR2005-004749-32-DE (106)
Internetseite des G-BA: keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen

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.

Teilanwendungsgebiet A.1

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A.1 „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ aus den Ergebnissen des Vergleiches der Studie CHRYSALIS mit Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM entlang der in den jeweiligen Studien erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten. Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten zur zVT werden den durch die SLR identifizierten Studien in einem erweiterten Anwendungsgebiet entnommen. Insgesamt liegen damit Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Verträglichkeit zu Amivantamab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Evidenzgrade

Die Ergebnisse zu Amivantamab werden der interventionellen, multizentrischen, nicht-vergleichenden Phase-1-Zulassungsstudie CHRYSALIS entnommen. Hierbei handelt es sich um Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ gemäß der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 5, Abs. 6) (10).

Die Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden dem CRISP-Register sowie der Forschungsplattform NGM entnommen. Hierbei handelt es sich jeweils um prospektive Datenerhebungen, für die in einer retrospektiv definierten Analyse Daten zur Beantwortung der im vorliegenden Nutzendossier adressierten Fragestellung evaluiert wurden. Es handelt sich ebenfalls um Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ gemäß der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) (10).

Da die Daten für die vergleichenden Analysen aus verschiedenen Datenquellen stammen, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von Strukturungleichheiten vorliegen. Um eine Abschätzung des potenziellen Verzerrungspotenzials zuzulassen, wurde die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Datenquellen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.6) geprüft.

Für einen belastbaren Vergleich müssen Gruppenunterschiede in möglichen Confoundern bei der Schätzung von Effekten berücksichtigt werden. Deshalb wurde im Rahmen dieses Nutzendossiers gemäß der Vorgabe des IQWiG Rapid Report zu versorgungsnahen Daten (9) eine Confounderanalyse erstellt. Hierfür wurden durch eine SLR inklusive Expertenvalidierung spezifische, den Behandlungseffekt potenziell verfälschende Störgrößen bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben identifiziert. In einem weiteren Schritt wurden kausale Zusammenhänge der identifizierten Störgrößen mithilfe eines gerichteten, azyklischen Graphen analysiert und durch einen weiteren Experten validiert. Die durch dieses Vorgehen identifizierten Störgrößen wurden zur Adjustierung in den vergleichenden Analysen herangezogen. So kann die Verzerrung in der Schätzung des Behandlungseffektes minimiert werden. Insgesamt ergibt sich deshalb für den Evidenzgrad der vergleichenden Analysen eine Einordnung zwischen IIb (prospektiv vergleichende Kohortenstudie) und III (retrospektiv vergleichende Kohortenstudie) gemäß der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) (10).

Studienqualität der Nutzenbewertung

Bei der Zulassungsstudie CHRYSALIS handelt es sich um eine Studie, bei welcher die Standards der Good Clinical Practice angewendet worden sind. Die Datenerhebung erfolgte gemäß den ICH-Guidelines for Good Clinical Practice für klinische Prüfungen (190). Zu der nicht-verblindeten Erhebung der Endpunkte durch die Prüfärzte ist ergänzend die Prüfung der Wirksamkeitsendpunkte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Prüfkomitee (Blinded Independent Central Review) erfolgt. Die Erhebung der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte erfolgte nach MedDRA V23.0 und die Einordnung der Schweregrade nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 (6). Der Studie CHRYSALIS kann damit eine uneingeschränkt hohe Qualität der Daten zugewiesen werden.

Bei den Daten des CRISP-Registers handelt es sich um eine Endpunkterhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten basierend auf dem durch die AIO-Studien-gGmbH initiierten offenen, nicht interventionellen, prospektiven, multizentrischen klinischen Register. Für das CRISP-Register liegt ein öffentlich einsehbarer Projektplan mit einer detaillierten Registerbeschreibung vor (142).

Bei den Daten der Forschungsplattform NGM handelt es sich um eine Endpunkterhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten basierend auf der durch die Universitätsklinik Köln aufgesetzten Forschungsplattform, bei der die prospektive Datenerfassung auf Patientenakten beruht (144).

Für den Zugang zu den Daten, die für die Beantwortung der Fragestellung in diesem Nutzendossier relevant sind, wurde jeweils eine Kooperation zwischen der Janssen-Cilag GmbH und dem CRISP-Register sowie der Forschungsplattform NGM eingegangen, welche jeweils deutsche Versorgungsdaten zur Verfügung stellen. In einer gemeinsamen, vor Zugriff auf die Daten erstellten Synopse, welche jeweils als Studienprotokoll fungiert, wurde die detaillierte Zielsetzung sowie die Methodik zur Datenerhebung und Datenanalyse für die

jeweilige Registerstudie festgelegt. Zudem wurde jeweils ein gemeinsamer Datenerhebungsplan erstellt. Um die Bewertung der Datenqualität gemäß dem Rapid Report zu versorgungsnahen Daten des IQWiG vorzunehmen (9), hat die Janssen-Cilag GmbH einen Bewertungsleitfaden anhand der zur Bewertung heranzuziehenden, relevanten Kriterien des IQWiG erstellt. Dieser wurde in Abgleich mit den zur Verfügung stehenden Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen des CRISP-Registers sowie der Forschungsplattform NGM beantwortet. Die Evaluation zur Datenqualität der Registerstudie des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM können dem Bewertungsleitfaden in Anhang 4-K entnommen werden.

Validität der Endpunkte

Die Wirksamkeitsendpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Progressionsfreies Überleben* und *Allgemeine Ansprechrate* der Studie CHRYSALIS werden für den Vergleich gegenüber den deutschen Versorgungsdaten herangezogen. Die Hauptanalyse dieses Nutzendossiers stellt dabei der Vergleich der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten des CRISP-Registers sowie der Forschungsplattform NGM (Hauptanalyseset) dar. Für den Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den gepoolten deutschen Versorgungsdaten ist auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Das *Gesamtüberleben* ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt, da seine Definition durch ein eindeutiges und objektives Kriterium (Versterben des Patienten) erhoben werden kann und sich die Interpretation nicht subjektiv beeinflussen lässt. Sowohl in der Studie CHRYSALIS als auch im CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM wurde der Tod der Patienten datumsgenau erfasst. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die vergleichenden Analysen des Endpunkts *Gesamtüberleben* daher als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Allgemeine Ansprechrate* und *Progressionsfreies Überleben* wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Vergleich als hoch eingestuft. Hintergrund für diese Einstufung des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* ist, dass die Einleitung einer nachfolgenden Therapie patientenindividuell erfolgt und der Endpunkt für diese Nutzenbewertung post hoc definiert wurde. Für die Endpunkte *Allgemeine Ansprechrate* und das *Progressionsfreie Überleben* gibt es in klinischen Studien objektiv messbare Kriterien zur Erhebung (RECIST v1.1), welche auch in der Studie CHRYSALIS Anwendung finden. In der Versorgungsrealität, d.h. bei CRISP und NGM, erfolgt die Erhebung gemäß dem klinisch relevanten Ansprechen. In NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien. Es ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Vergleich der benannten Endpunkte.

Um dem Verzerrungspotenzial auf Grund von Strukturungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen des Vergleiches der Wirksamkeitsdaten entgegenzuwirken, wurde eine Confounderanalyse (Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) zur Identifizierung potenzieller Störgrößen auf das *Gesamtüberleben* und eine Analyse der kausalen Zusammenhänge durchgeführt.

Identifizierte Störgrößen wurden in den vergleichenden Analysen berücksichtigt, um die potenzielle Verzerrung der Effektschätzung zu minimieren. Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen wurde durchgeführt, um die Konsistenz und Robustheit der Ergebnisse zu demonstrieren. Konsistenz und Robustheit werden bei der Beurteilung und Interpretation der Ergebnisse miteinbezogen.

Für die Verträglichkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde eine SLR zur Identifikation relevanter Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die vom G-BA definierte zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10.2), mit deren Ergebnissen ein deskriptiver Vergleich mit Daten der Studie CHRYSALIS erfolgt. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen. Die Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Relevanz für den deutschen Versorgungskontext

Die Vergleichbarkeit der Studienpopulation der Studie CHRYSALIS und den identifizierten Quellen des deutschen Versorgungskontextes kann dem Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den CRISP- und NGM-Kohorten entnommen werden, welcher im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.6 dargestellt wird. Während die deutschen Versorgungsdaten unmittelbar den deutschen Versorgungskontext abbilden, handelt es sich bei der Studie CHRYSALIS um eine internationale Studie mit einem hinsichtlich der Abstammung breiteren Patientenkollektiv. In der Gegenüberstellung wird ersichtlich, dass die sonstigen demographischen Daten und Charakteristika in der Gesamtschau vergleichbar sind. Daher kann eine hinreichende Relevanz der Analyse für den deutschen Versorgungskontext angenommen werden.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Evidenz ist trotz der genannten Limitationen für einen Vergleich hinsichtlich des Gesamtüberlebens geeignet. Zum einen handelt es sich bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* um einen objektiv erfassbaren Endpunkt. Zum anderen werden zahlreiche Maßnahmen u.a. mittels der Confounderanalysen zur Adressierung potenzieller einflussnehmender Störgrößen sowie weitere Sensitivitätsanalysen vorgenommen, welche bei hinreichend ähnlichen Effekten die Aussagesicherheit steigern.

Die vorgelegten Vergleiche zur Sicherheit und Verträglichkeit werden als geeignet angesehen, um abzuleiten, dass unter der Gabe von Amivantamab in dem benannten Anwendungsgebiet A.1 nicht von einem größeren Schaden in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen werden kann.

Teilanwendungsgebiet A.2

Für das zu bewertende Teilanwendungsgebiet A.2 liegt keine vergleichende Evidenz vor.

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.

Teilanwendungsgebiet A.1

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich zur durch den G-BA definierten zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A.1 „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ aus den Ergebnissen des Vergleichs der Studie CHRYSALIS mit CRISP und NGM entlang der in den jeweiligen Studien erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wird für die Studie CHRYSALIS die Efficacy-Population (N=114) zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) herangezogen. Wie in den Studienunterlagen festgehalten, wurden diese Patienten vor dem 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen. In das CRISP-Register wurde der erste Patient am 27.

April 2017 eingeschlossen, zum 30. Juni 2021 erfolgte der Datenschnitt. Bei NGM wurde der erste Patient für die vorliegende Fragestellung am 20. September 2013 eingeschlossen, der Datenschnitt erfolgte am 08. Juli 2021. Als Hauptanalyse für den Vergleich wird das Hauptanalyseset Gepoolt CRISP/NGM herangezogen.

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene für die vergleichenden Analysen. Insgesamt können aufgrund des methodischen Vorgehens des in diesem Nutzendossier beschriebenen Vergleiches der Studie CHRYSALIS gegenüber den deutschen Versorgungsdaten bezüglich der Aussagesicherheit höchstens Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab ist über alle herangezogenen Endpunkte bzw. Endpunktkategorien auf das Teilanwendungsgebiet A.1 beschränkt. Hierbei handelt es sich um Patienten, welche für eine weitere Chemotherapie geeignet sind. Betrachtet werden die Ergebnisse und Erkenntnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Verträglichkeit.

Tabelle 4-144: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität, patientenberichteter Endpunkte und Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit

Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib, Pemetrexed (Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyseset) ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis Anteil an Ereignissen
Mortalität	
Gesamtüberleben	<p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p style="text-align: center;">Naiv</p> <p>HR: 0,36; 95%-KI [0,22; 0,58]; p<0,0001 22,77 vs. 12,35 Monate 35,1% vs. 73,5% Ereignisse</p> <p style="text-align: center;">PSM ATT</p> <p>HR: 0,43; 95%-KI [0,25; 0,74]; p=0,0022</p> <p style="text-align: center;">Multivariable Regression</p> <p>HR: 0,39; 95%-KI [0,22; 0,70]; p=0,0014</p>
Morbidität	
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie	<p>15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit</p> <p style="text-align: center;">Naiv</p> <p>HR: 0,39; 95%-KI [0,25; 0,63]; p<0,0001 12,42 vs. 5,36 Monate 57% vs. 82,4% Ereignisse</p> <p style="text-align: center;">PSM ATT</p> <p>HR: 0,48; 95%-KI [0,29; 0,81]; p=0,0058</p> <p style="text-align: center;">Multivariable Regression</p> <p>HR: 0,39; 95%-KI [0,24; 0,61]; p<0,0001</p>

Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib, Pemetrexed (Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyseset) ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis Anteil an Ereignissen
Allgemeine Ansprechrate (INV)	15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit Naiv OR: 2,92; 95%-KI [0,93; 9,11]; p=0,0576 36,8% vs. 16,7% Ereignisse PSM ATT OR: 2,44; 95%-KI [1,21; 4,91]; p=0,0126 Multivariable Regression OR: 2,65; 95%-KI [0,81; 8,68]; p=0,1081
Progressionsfreies Überleben (INV)	15,93 Monate mittlere Beobachtungszeit (14,72 Monate Median) vs. 11,82 Monate mittlere Beobachtungszeit Naiv HR: 0,47; 95%-KI [0,32; 0,70]; p=0,0001 6,93 vs. 4,96 Monate 71,1% vs. 73,5% Ereignisse PSM ATT HR: 0,55; 95%-KI [0,37; 0,82]; p=0,0031 Multivariable Regression HR: 0,49; 95%-KI [0,33; 0,71]; p=0,0002
Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS)
Morbidität	
Patientenberichtete Endpunkte: EQ-5D VAS	Für die patientenberichteten Endpunkte zeigt sich die Erhaltung eines stabilen Gesundheitszustandes unter der Behandlung mit Amivantamab.
Patientenberichtete Endpunkte: Patient Global Impression of Severity (PGIS)	
Patientenberichtete Endpunkte: Patient Global Impression of Change (PGIC)	

Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib, Pemetrexed (Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalyset) ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis Anteil an Ereignissen
Patientenberichtete Endpunkte: NSCLC-SAQ	
Endpunkt	Amivantamab (CHRYSALIS) vs. Nebenwirkungsprofil von Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed, basierend auf publizierten Daten, die mittels einer SLR in einem erweiterten Anwendungsgebiet identifiziert wurden
Sicherheit und Verträglichkeit	
Sicherheit und Verträglichkeit	Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als mit der zVT verbunden ist.
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HR: Hazard Ratio, INV: berichtet durch Prüfer, KI: Konfidenzintervall, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, OR: Odds Ratio, PSM ATT: Propensity Score Matching Average</p>	

4.4.2.1 Mortalität

4.4.2.1.1 Gesamtüberleben

Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Insbesondere für die Patienten mit einer seltenen Exon-20-ins besteht derzeit keine zielgerichtete Therapieoption auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Diese Patienten sind nach Versagen einer platinbasierten Therapie einer heterogenen Therapiesituation ausgesetzt. Die zugelassenen Therapien zielen vorwiegend auf breit gefasste Anwendungsgebiete ab. Der zielgerichtete, erkrankungskontrollierende und lebensverlängernde Effekt von Amivantamab wird in der Endpunktkategorie Mortalität durch den Endpunkt *Gesamtüberleben* dargestellt.

In der Studie CHRYSALIS sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15,93 Monaten (14,72 Monate im Median) bei 35,1% der Patienten (40/114) in der Efficacy-Population Todesfälle aufgetreten. In den gepoolten Daten aus CRISP und NGM sind in 73,5% der eingeschlossenen Behandlungslinien (25/34) Todesfälle nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,82 Monaten aufgetreten.

Für das *Gesamtüberleben* zeigen die Daten der Hauptanalyse der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten aus CRISP und NGM ein Hazard Ratio (HR) von 0,36 [0,22; 0,58], $p < 0,0001$. Auch die adjustierten Analysen zeigen sowohl für das PSM ATT mit einem HR von 0,43 [0,25; 0,74], $p = 0,0022$ als auch für die Multivariable Regression mit einem HR von 0,39 [0,22; 0,70], $p = 0,0014$ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Amivantamab. Die umfassenden Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status, zu den eingeschlossenen Behandlungslinien, zu den Datenschnitten der Studie CHRYSALIS sowie der zVT zeigen dabei einen konsistenten, robusten und statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden.

Damit zeigt sich über alle Analysemethoden hinweg ein eindeutiger Überlebensvorteil von Amivantamab im Vergleich zur zVT. Der positive Effekt von Amivantamab auf das Gesamtüberleben ist hinreichend groß, konsistent und robust und damit nicht allein auf eine potenzielle Verzerrung zurückzuführen.

Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 64%-ige Reduktion des Risikos zu versterben. Mit einem medianen *Gesamtüberleben* von 22,7 Monaten in der Studie CHRYSALIS und 12,35 Monaten in CRISP und NGM leben Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, um im Median zehn Monate länger im Vergleich zu Patienten, die mit der zVT behandelt werden.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ein eindeutiger, hinreichend großer, konsistenter und robuster Überlebensvorteil zugunsten von Amivantamab nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur zVT. Die Effektstärke im Vergleich zur zVT kann nicht allein auf unbeobachtete Störgrößen zurückgeführt werden. Es handelt sich um eine eindeutige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, woraus sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, durch eine moderate Lebensverlängerung mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.4.2.2 Morbidität

Nach Versagen einer platinbasierten Therapie im fortgeschrittenen Lungenkarzinom von Patienten mit einem NSCLC EGFR und einer Exon-20-ins bestehen in der Kategorie Morbidität mehrere Behandlungsziele. Zu diesen gehören die Verzögerung der Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, die Allgemeine Ansprechrate und das Progressionsfreie Überleben.

4.4.2.2.1 Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie

Die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* erfasst die Zeit bis zum Beginn der nächsten systemischen Krebstherapie oder den Eintritt des Todes.

In der Studie CHRYSALIS sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15,39 Monaten (14,72 Monate im Median) bei 57% der Patienten (65/114) in der Efficacy-Population Ereignisse aufgetreten. In den gepoolten Daten aus CRISP und NGM sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,82 Monaten in 82,4% der eingeschlossenen Behandlungslinien (28/34) Ereignisse aufgetreten.

Für die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* zeigen die Daten der Hauptanalyse der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten aus CRISP und NGM ein HR von 0,39 [0,25; 0,63], $p < 0,0001$. Auch die adjustierten Analysen weisen konsistente, robuste und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Amivantamab gegenüber der zVT auf.

Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 61%ige Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Therapie zu erhalten. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt in der Studie CHRYSALIS 12,42 Monate, während sie in den gepoolten Daten CRISP und NGM 5,36 Monate im Median beträgt. Das entspricht einer Verzögerung einer nachfolgenden Therapie um nahezu sieben Monate.

Die umfassenden Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status und zu den eingeschlossenen Behandlungslinien zeigen dabei einen konsistenten, robusten und statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden. In der Gesamtschau ergibt sich ein eindeutiger Vorteil in der *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* zugunsten von Amivantamab nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur zVT. Der Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* wird als unterstützende Evidenz berichtet, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.2 Tumoransprechen durch den Endpunkt Allgemeine Ansprechrate

Das Erreichen des *Tumoransprechens*, das durch den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* gemessen wird, ist ein Erfolgsindikator für die Wirksamkeit der Behandlung gegen den Tumor, sowohl im Ausmaß als auch in der Dauer. Neben der Reduktion von Tumorlast und Tumormasse gilt es als frühestmöglicher Erfolg einer Behandlung.

In der Studie CHRYSALIS sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15,39 Monaten (14,72 Monate im Median) bei 36,8% der Patienten in der Efficacy-Population Ereignisse (42/114) aufgetreten. In den gepoolten Daten aus CRISP und NGM sind in 16,7% der eingeschlossenen Behandlungslinien (4/24) Ereignisse nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,82 Monaten aufgetreten.

Für das *Tumoransprechen* zeigt sich in Form der *Allgemeinen Ansprechrate (INV)* in den Daten der Hauptanalyse der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten aus CRISP und NGM ein OR von 2,92 [0,93; 9,11], $p = 0,0576$. Das entspricht einem deutlichen numerischen Vorteil zugunsten der Intervention mit Amivantamab im Vergleich zur zVT für Patienten nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Die umfassenden Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status und zu den eingeschlossenen Behandlungslinien zeigen dabei ebenso einen konsistenten, robusten numerischen Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, welcher in den adjustierten Analysen des PSM ATT auch konsistent statistisch signifikant ist. In der Gesamtschau ist die Ansprechrate von 36,8% (INV) in der Studie CHRYSALIS insbesondere vor dem Hintergrund der Erkrankung und dem fortgeschrittenen Stadium der betroffenen Patienten sowie der deutlich niedrigeren Ansprechrate in den Vergleichsdaten der Versorgungsrealität (16,7%) zugunsten von Amivantamab einzuordnen.

Das Tumoransprechen, gemessen durch den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate*, wird als unterstützende Evidenz berichtet, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.3 Progressionsfreies Überleben

Das *Progressionsfreies Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität und Ansprechen. Nach Versagen einer platinbasierten Therapie stellt der Endpunkt im fortgeschrittenem NSCLC einen Indikator für den weiteren Erfolg bzw. Misserfolg der palliativ intendierten Behandlung dar. Ein verlängertes *Progressionsfreies Überleben* bedeutet die Verhinderung des weiteren Fortschreitens der Erkrankung und damit auch eine Verzögerung des Einsatzes von Folgetherapien unter schlechten körperlichen Bedingungen mit möglichen starken Nebenwirkungen.

In der Studie CHRYSALIS sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15,39 Monaten (14,72 Monate im Median) bei 71,1% der Patienten (81/114) in der Efficacy-Population Ereignisse aufgetreten. In den gepoolten Daten aus CRISP und NGM sind nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,82 Monaten in 73,5% der eingeschlossenen Behandlungslinien (25/34) Ereignisse aufgetreten.

Für das *Progressionsfreie Überleben* zeigen die Daten der Hauptanalyse der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten Daten aus CRISP und NGM ein HR von 0,47 [0,37; 0,82], $p=0,0001$. Auch die adjustierten Analysen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Amivantamab. Damit wird über alle Analysemethoden hinweg ein eindeutig konsistenter, robuster, statistisch signifikanter Vorteil im *Progressionsfreien Überleben* von Amivantamab im Vergleich zur zVT deutlich.

Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 53%-ige Reduktion des Risikos, zu versterben oder eine Progression zu erleiden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt in der Studie CHRYSALIS 6,93 Monate, während sie in den gepoolten Daten CRISP und NGM 4,96 Monate im Median beträgt. Das entspricht einer Verzögerung der Progression um nahezu zwei Monate.

Die umfassenden Sensitivitätsanalysen zeigen dabei einen konsistenten und robusten Effekt zugunsten der Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden. In der Gesamtschau ergibt sich ein eindeutiger Vorteil der Zeit bis zur Progression zugunsten von Amivantamab nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur zVT. Das *Progressionsfreie Überleben* wird als unterstützende Evidenz berichtet, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.2.4 Patientenberichtete Endpunkte in der Studie CHRYSALIS

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Beibehaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und weitestgehender Symptombefreiheit ist eines der obersten Therapieziele in onkologischen Behandlungen im palliativen Therapiesetting. Für Letzteres spielt sowohl die subjektive Einschätzung des Patienten zum Ausgangsbefinden als auch seine Wahrnehmung zum Verlauf der Erkrankung eine besondere Rolle. In der Studie CHRYSALIS sind patientenberichtete Instrumente eingesetzt worden, welche das subjektive Empfinden der Patienten in Bezug auf den Gesundheitszustand (*EQ-5D VAS*, *PGIS*, *PGIC*) sowie in Bezug auf die auftretende Symptomatik (*NSCLC-SAQ*) beschreiben. Da kein Vergleich dieser patientenberichteten Instrumente gegenüber den deutschen Versorgungsdaten möglich ist, erfolgt die Einordnung basierend auf den in der nicht-vergleichenden Studie CHRYSALIS zur Verfügung stehenden Daten.

Analysen der Verlaufswerte und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die patientenberichteten Instrumente *EQ-5D VAS*, *PGIS*, *PGIC* und *NSCLC-SAQ* der Studie CHRYSALIS zeigen einen stabilen Verlauf für Patienten, welche eine Therapie mit Amivantamab erhalten. Zusammenfassend wird weder in Bezug auf die Abfrage des Gesundheitszustandes noch in Bezug auf die Abfrage der Symptomatik eine negative Beeinträchtigung durch die Verabreichung von Amivantamab zur Behandlung von Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins deutlich. Die Ergebnisse aus der Studie CHRYSALIS werden ergänzend dargestellt.

4.4.2.2.5 Zusammenfassung Morbidität und patientenberichtete Endpunkte

Die Konsistenz der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens zum Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Nutzenkategorie Mortalität wird durch die ebenfalls konsistenten Ergebnisse des Vergleiches für die klinisch relevanten Endpunkte der Nutzenkategorie Morbidität und die patientenberichteten Endpunkte der Studie CHRYSALIS bestärkt.

Die Endpunkte *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Allgemeine Ansprechrate* und *Progressionsfreies Überleben* aus dem Vergleich der Studie CHRYSALIS gegenüber den deutschen Versorgungsdaten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM sowie die patientenberichteten Endpunkte der Studie CHRYSALIS werden als unterstützende Evidenz dargestellt.

4.4.2.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Amivantamab wird im Rahmen dieses Nutzendossiers basierend auf der Safety-Population (N=153) der Studie CHRYSALIS dargestellt. Zum einen werden die nicht-vergleichenden Studiendaten der Studie CHRYSALIS als Einzeldarstellung präsentiert. Darüber hinaus hat die Janssen-Cilag GmbH aufgrund der limitiert aussagekräftigen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) aus dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM ergänzend eine SLR zur Identifikation von Studien mit Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in einem erweiterten Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Ergebnisse werden über die Gesamtraten der Verträglichkeit sowie der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* auf Ebene der PT in einem deskriptiven Vergleich den Studienergebnissen der Studie CHRYSALIS gegenübergestellt.

Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Amivantamab basierend auf den Studiendaten der Studie CHRYSALIS: Überblick

Die berichteten unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Amivantamab traten in der Studie CHRYSALIS im Rahmen einer medianen Behandlungsdauer von 13,20 Monaten der Safety-Population auf. Das Nebenwirkungsprofil von Amivantamab ist unabhängig vom Schweregrad durch unerwünschte Ereignisse gekennzeichnet, welche typisch für die EGFR- und MET-Inhibitoren sind (191-194). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC innerhalb der *Jeglichen unerwünschten Ereignisse* (100%) betreffen SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (88,9%), SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* (74,5%), SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (69,9%) und die SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* (66,7%), welche im Folgenden näher beschrieben werden.

Zu den häufigsten PT der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* gehören *Ausschlag* (43,1%), *Dermatitis akneiform* (39,2%) und *Pruritus* (15,7%). Zusammengefasst und näher erklärt werden diese Nebenwirkungen über das *Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse: Hautausschlag*, auf welches im folgenden Unterkapitel eingegangen wird. Zu der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* werden am häufigsten die PT *Übelkeit* (24,8%), *Obstipation* (23,5%) und *Stomatitis* (22,2%) berichtet. EGFR wird hauptsächlich in Epithelzellen wie der Haut und des Magen-Darm-Trakts exprimiert. Deshalb hat die EGFR-Inhibition unmittelbare Auswirkungen auf die Epithelzellen des Magen-Darm-Trakts und geht mit einer Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts einher, so dass diese unerwünschten Ereignisse sich durch den Wirkmechanismus von Amivantamab erklären lassen (195).

Die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt mit einer Inzidenz von 69,9% auf und beinhaltet am häufigsten die PT *Paronychie* (52,9%) sowie *Pneumonie* (9,2%). Der Ursprung der Entwicklung einer Pneumonitis im Rahmen der Einnahme von EGFR-Inhibitoren ist Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen. Die exakte Pathogenese ist derzeit noch nicht gesichert (196-198).

Die PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* ist mit 63,4% der Haupttreiber der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*. Es handelt sich dabei um *Infusionsbedingte Reaktionen*, welche bei der Applikation von Amivantamab auftreten können. Es kann sich hierbei zum einen um Reaktionen am Verabreichungsort, d.h. im Bereich des Venenkatheters und zum anderen um systemische Reaktionen handeln. Eine detaillierte medizinische Einordnung und Erläuterung zur Handhabung findet sich im nachfolgenden Unterabschnitt zu den *Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen*.

Innerhalb der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* (28,8%) der Studie CHRYSALIS finden sich keine PT, welche über den Schwellenwerten von mindestens 5% liegen, enthalten sind jedoch die *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums* (11,1%) sowie die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (8,5%).

Auch bei den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE \geq Grad 3)* (41,8%) treten keine PT auf, die über dem Schwellenwert von mindestens 5% liegen. Enthalten sind die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (11,8%), *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (10,5%), *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums* (9,2%), *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (5,2%), *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* (5,2%) und die *SOC Untersuchungen* (5,2%).

Bei den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* (11,8%) weist die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (4,6%) die höchste Inzidenz auf. Des Weiteren erfolgt der Therapieabbruch aufgrund von *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums* (3,9%), *Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* (2,0%) und *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (1,3%).

Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Amivantamab basierend auf den Studiendaten der Studie CHRYSALIS: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: **Infusionsbedingte Reaktionen***

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gehören mit 63,4% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) die *Infusionsbedingten Reaktionen*. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zeigt sich ein Anteil von 1,3% und für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* ein Anteil von 2,6%. Der Anteil durch *Infusionsbedingte Reaktionen* verursachter *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, liegt bei 1,3%.

Infusionsbedingte Reaktionen treten in der Studie CHRYSALIS bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, häufig auf. Demzufolge werden diese in der Fachinformation von Amivantamab als auch im Risk Management Plan eingeschlossen (15, 199).

*Klinische Betrachtung des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse: **Infusionsbedingten Reaktionen***

Das Auftreten von *Infusionsbedingten Reaktionen* ist unter dem Wirkmechanismus von monoklonalen Antikörpern bekannt (200-202). Das Auftreten der *Infusionsbedingten Reaktionen* tritt bei der Mehrheit der betroffenen Patienten als Grad 1/2 Ereignis bei der Gabe der ersten Dosis auf. Durch das beschriebene gehäufte Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses konnten während der Studie CHRYSALIS Maßnahmen für den Umgang mit *Infusionsbedingten Reaktionen* definiert werden, um den behandelnden Ärzten beim reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und zugleich leicht umsetzbare Empfehlungen an die Hand zu geben.

Insbesondere die Fachinformation von Amivantamab liefert detaillierte Maßnahmen zum Umgang, indem Patienten vorab in einer Umgebung behandelt werden, in welcher eine angemessene medizinische Ausrüstung sowie ausreichend Unterstützung zur Behandlung dieses unerwünschten Ereignisses bestehen.

Um potenzielle *Infusionsbedingte Reaktionen* zu minimieren, wird Amivantamab bei der ersten Dosierung auf zwei aufeinanderfolgende Infusionstage aufgeteilt. Außerdem wird dabei eine obligate Prämedikation verabreicht. Vor der Erstinfusion mit Amivantamab sollen Substanzen wie Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide verabreicht werden. Bei den sich anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich, die Verwendung von Glukokortikoiden ist ergänzend möglich. Generell können Antiemetika nach Bedarf angewendet werden.

Bei Auftreten des Ereignisses unabhängig vom Schweregrad gilt es, die Infusion von Amivantamab zu unterbrechen und entsprechende Arzneimittel nach klinischem Ermessen einzusetzen, wie z.B. zusätzliche Glukokortikoide, Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika. Sobald die *Infusionsbedingte Reaktion* abgeklungen ist, soll Amivantamab mit einer reduzierten Geschwindigkeit von 50% der vorherigen Geschwindigkeit weiter infundiert werden. Beim Auftreten von Grad 3 oder 4 Ereignissen soll Amivantamab dauerhaft abgesetzt werden (15, 199).

*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: **Hautausschlag***

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gehört mit 85,6% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) der *Hautausschlag*. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zeigt sich ein Anteil von 1,3% und für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* ein Anteil von 3,9%. Der Anteil an unerwünschten Ereignissen, die zum *Therapieabbruch führen*, liegt für den Hautausschlag bei 1,3%.

Hautausschlag tritt in der Studie CHRYSALIS bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, häufig auf. Demzufolge werden diese sowohl in der Fachinformation als auch im Risk Management Plan von Amivantamab berücksichtigt (15, 199).

*Klinische Betrachtung des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse: **Hautausschlag***

Das Auftreten von *Hautausschlag* tritt in der Studie CHRYSALIS bei der Mehrheit der Patienten auf, wobei das Ausmaß hauptsächlich Grad 1 oder Grad 2 umfasst. Beim unerwünschten Ereignis *Hautausschlag* ist in der Regel von einer reversiblen Nebenwirkung auszugehen. Nebenwirkungen, die die Haut und das Unterhautzellgewebe betreffen, gelten bei Arzneimitteln die den EGFR-Rezeptor inhibieren als typisch, wenngleich der dahinterliegende Mechanismus noch nicht komplett erforscht ist (203).

Durch das antizipierte gehäufte Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses wurden bereits vor der Studiendurchführung der Studie CHRYSALIS Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag definiert, um den behandelnden Ärzten beim reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und zugleich leicht umsetzbare Empfehlungen an die Hand zu geben. Gemäß der Fachinformation von Amivantamab werden Patienten unter Behandlung angewiesen, sich während und zwei Monate nach Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen, wobei Schutzkleidung und UVA/UVB Breitband-Sonnenschutzmittel empfohlen werden. Sofern trockene Hautstellen auftreten, werden alkoholfreie Pflegecremes empfohlen, wohingegen bei Hautreaktionen topische Kortikosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden sollen. Sofern schlecht tolerierbare, unerwünschte Ereignisse Grad 2 oder 3 auftreten, werden systemische Steroide oder orale Antibiotika empfohlen (15, 199).

*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: **Interstitielle Lungenerkrankung***

Zu den *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* gehört mit 3,9% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) die *Interstitielle Lungenerkrankung*. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zeigt sich ein Anteil von 2,6% und für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* ein Anteil von 0,7%. Der Anteil an unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, liegt für die interstitielle Lungenerkrankung bei 1,3%.

Unter der Therapie mit Amivantamab trat ein geringer Anteil an *Interstitiellen Lungenerkrankungen* mit dem Schweregrad *Schwerwiegende* und *Schwere (CTCAE \geq Grad 3)* auf, sodass hier von einer seltenen Nebenwirkung auszugehen ist.

*Klinische Betrachtung des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse: **Interstitielle Lungenerkrankung***

Insbesondere bei den Schweregraden *Schwerwiegende* und *Schwere (CTCAE \geq Grad 3)* *unerwünschte Ereignisse* ist das Auftreten einer *Interstitiellen Lungenerkrankung* ein klinisch relevantes und ernstzunehmendes unerwünschtes Ereignis. Bestimmte Risikofaktoren begünstigen das Auftreten einer Interstitiellen Lungenerkrankung, darunter männliches Geschlecht, Rauchen und die Erkrankungshistorie einer pulmonalen Fibrose (204). Es handelt sich um eine Nebenwirkung, die vor allem unter Gebrauch von EKFR-TKI bekannt ist (205, 206). Eine *Interstitielle Lungenerkrankung* kann aus verschiedenen Gründen entstehen und unterliegt einer komplexen Ätiologie, deren Auftreten im Rahmen von EGFR-Inhibition noch nicht vollständig erforscht ist. Sobald der Verdacht einer *Interstitiellen Lungenerkrankung* besteht, muss die Gabe von Amivantamab dauerhaft eingestellt werden (15).

Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: Periphere Ödeme

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gehören mit 25,5% (*Jegliche unerwünschten Ereignisse*) die *Peripheren Ödeme*. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* zeigt sich ein Anteil von 0,7%. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, wurden keine peripheren Ödeme beobachtet.

Bei den *peripheren Ödemen* handelt es sich um eine Nebenwirkung, zu denen kaum *Schwere bzw. keine Schwerwiegenden (CTCAE \geq Grad 3) unerwünschten Ereignisse* aufgetreten sind. Ebenfalls haben diese unerwünschten Ereignisse nicht zu einem *Therapieabbruch* geführt.

Klinische Betrachtung des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse: Periphere Ödeme

Das Auftreten von *Peripheren Ödemen* ist ein unerwünschtes Ereignis, welches die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinträchtigen kann. Das unerwünschte Ereignis ist als Klasseneffekt von MET-Inhibition zu betrachten und tritt auch bei anderen Substanzen mit gleichem oder ähnlichem Wirkmechanismus auf (192). Hier muss unter Umständen eine Reduktion bzw. das Absetzen der eingesetzten Behandlung erfolgen. In der Studie CHRYSALIS wurden in den Kategorien *Schwerwiegende (CTCAE \geq Grad 3) unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, keine peripheren Ödeme beobachtet. Daher ist anzunehmen, dass es sich im Zuge der Behandlung mit Amivantamab um keine langfristige, die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkung handelt.

Vergleichende Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit

Da die Daten der Studie CHRYSALIS und die Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM aus dem deutschen Versorgungskontext hinsichtlich der Erfassung von Nebenwirkungen nur eine geringe Vergleichbarkeit aufweisen, wird der Vergleich von Amivantamab gegenüber der zVT hauptsächlich auf Basis eines Literaturvergleichs vorgenommen. Hierfür wurde eine SLR nach RCT mit der zVT zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status durchgeführt, um relevante Studien zu den Komparatoren Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zu identifizieren, aus denen sich das Sicherheitsprofil der zVT extrahieren und gegenüber der Studie CHRYSALIS vergleichen lässt.

In den deskriptiven Vergleichen von Amivantamab zur zVT weist Amivantamab entlang der Gesamtraten der Verträglichkeit ein Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, welches nicht nachteilig im Vergleich zu Docetaxel sowie Pemetrexed ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.10.2). In der Gesamtschau der Gesamtraten der Verträglichkeit ergibt sich in den jeweiligen Vergleichen lediglich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ein numerischer Nachteil der Anteile zuungunsten von Amivantamab. Dies kann auf die längere Beobachtungsdauer in der Studie

CHRYSALIS zurückgeführt werden und spiegelt sich nicht in den anderen Gesamtraten der Verträglichkeit wider. In allen anderen Gesamtraten weist Amivantamab ähnliche oder niedrigere Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen auf.

Auf Ebene der PT im Rahmen des Vergleiches der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* treten unter der Behandlung mit Amivantamab keine PT auf, welche mindestens 5% betragen. Demgegenüber traten in den jeweiligen identifizierten Studien zu Docetaxel und Pemetrexed jeweils *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* in mehreren PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf. Hervorzuheben ist, dass diese PT in der Studie CHRYSALIS nicht oder nicht in diesem Ausmaß beobachtet werden.

Für das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib kann angenommen werden, dass durch die Darstellung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Docetaxel als Monotherapie ein Mindestmaß an relevanten Informationen vorliegt. Weitere Evidenz zum spezifischen Profil von Docetaxel in Kombination mit Nintedanib auf Ebene der Gesamtraten der Verträglichkeit wurde im Rahmen der SLR nicht identifiziert.

Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als mit der zVT verbunden ist. Dies ergibt sich insbesondere aus dem Vergleich der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* auf Ebene der PT. Die Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

4.4.2.4 Gesamtschau Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A.1

Nach Versagen des palliativ intendierten Behandlungsansatzes einer platinbasierten Therapie sind die wesentlichen Behandlungsziele für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einer EGFR Exon-20-ins die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Erhaltung eines stabilen, symptomfreien Gesundheitszustandes unter Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies geht mit einer möglichst langfristigen Verhinderung des weiteren Fortschreitens des Lungenkarzinoms einher, sowohl lokal als auch in Form von Metastasen, die wichtige Treiber der Mortalität und Morbidität darstellen.

Für die Nutzenkategorie Mortalität demonstriert die vorliegende Evidenz im Endpunkt *Gesamtüberleben* in den vergleichenden Analysen, dass Patienten unter Amivantamab im Vergleich zur zVT im Median zehn Monate später versterben und damit von einem längeren Gesamtüberleben profitieren können. Insgesamt ergibt sich damit für Patienten, die mit Amivantamab behandelt werden, eine 64%-ige Reduktion des Risikos zu versterben. Der Effekt ist robust, konsistent und statistisch signifikant über verschiedene Sensitivitätsanalysen, sodass davon auszugehen ist, dass er nicht allein durch Störgrößen verursacht sein kann. In der Nutzenkategorie **Mortalität ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, durch eine moderate Lebensverlängerung mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.**

In der Nutzenkategorie Morbidität liefern die vergleichenden Analysen zu den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Allgemeine Ansprechrates* und *Progressionsfreies Überleben* unterstützende Evidenz zum eindeutigen Überlebensvorteil der Endpunktkategorie Mortalität. Unter der Gabe von Amivantamab wird sowohl die Progression der Erkrankung als auch das Einleiten einer Folgetherapie signifikant verzögert. In der Studie CHRYSALIS zeigt sich unter Therapie mit Amivantamab ein stabiler Verlauf bei den patientenberichteten Endpunkten.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden die Ergebnisse des Literaturvergleiches für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus den Ergebnissen des deskriptiven Vergleichs zwischen den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen von Amivantamab und den Therapieoptionen der zVT lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als mit der zVT verbunden ist.

Trotz der Limitationen der durchgeführten Vergleiche kann in der Gesamtschau davon ausgegangen werden, dass der Nutzen von Amivantamab für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC EGFR Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie gegenüber einem potenziellen Schaden eindeutig überwiegt. Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der vorliegenden Erkrankung, der kleinen betroffenen Patientenpopulation sowie einer Erkrankungssituation, welche aufgrund von fehlenden wirksamen, sicheren und zielgerichteten Therapieoptionen einen unabdingbaren medizinischen Bedarf aufweist, ist der beobachtete Überlebensvorteil von im Median zehn Monaten als bedeutsam einzustufen. Es zeigt sich eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für eine wirksame Behandlung. Daraus lässt sich **insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

4.4.2.5 Gesamtschau des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet A.2

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Teilanwendungsgebiet A.2 keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Teilanwendungsgebiet A.1</u> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, <u>für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</u>	nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
<u>Teilanwendungsgebiet A.2</u> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie, <u>für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</u>	kein Beleg für Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Zur Beantwortung der Fragestellung des Nutzens und Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bestverfügbare Evidenz heranzuziehen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (10). Vorrangig für einen Nutzen- und Zusatznutzennachweis sind RCT der Evidenzstufe 1b. In einer SLR (Suchzeitpunkt: 16.11.2021) und der Studienregisterrecherche (Suchzeitpunkt: 16.11.2021) wurden weder für das

Teilanwendungsgebiet A.1 (Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind) noch für das Teilanwendungsgebiet A.2 (Patienten, die für keine weitere Chemotherapie geeignet sind) eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Es kann daher weder eine RCT noch ein auf RCT basierender indirekter Vergleich präsentiert werden.

In einer SLR zu weiteren Untersuchungen wurde die nicht vergleichende Phase-1-Studie CHRYSALIS identifiziert. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie von Amivantamab für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Exon-20-ins. Das Anwendungsgebiet A.1 ist vor dem Hintergrund der Schwere der vorliegenden Erkrankung, der kleinen betroffenen Patientenpopulation sowie der Erkrankungssituation durch ein Fehlen von wirksamen Therapieoptionen insbesondere bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens gekennzeichnet. Eine solche Situation kann es sowohl in der Zulassung als auch in einer Nutzenbewertung erforderlich machen, das therapeutische Potenzial auf Basis eines Evidenzkörpers zu bewerten, welcher nicht dem Evidenzlevel Ib entspricht, um so – im Fall einer positiven Bewertung – einen schnellen Patientenzugang zu ermöglichen. Eine solche Situation liegt, wie auch im Zulassungsverfahren von Amivantamab durch die EMA gewürdigt, im gegenständlichen Fall vor.

Da das Evidenzlevel Ib durch das verfügbare Evidenzpaket nicht erreicht wird, wurde für die Nutzenbewertung die nächstmögliche bestverfügbare Evidenz herangezogen. Hierbei handelt es sich, neben den Ergebnissen aus den Studiendaten der Studie CHRYSALIS, um die Ergebnisse des Vergleiches der Studie CHRYSALIS mit den Wirksamkeitsdaten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM aus dem deutschen Versorgungskontext sowie des Vergleiches der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten des Literaturvergleiches. Diese Vergleiche sind aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH auch unter Berücksichtigung der diskutierten Limitationen eine hinreichend belastbare Evidenzgrundlage, um einen Effektivvorteil bezüglich des Gesamtüberlebens darzustellen sowie zu untersuchen, inwieweit sich das Sicherheitsprofil von Amivantamab und der zVT unterscheidet.

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE; Burzykowski 2006²⁰) 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 2006²¹) 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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-316: Amivantamab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Datum: 10.12.2020.* 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). *Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a conditional marketing authorisation. Rybrevant - Amivantamab. Amsterdam, 14 October 2021. EMA/CHMP/572326/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/H/C/005454/0000.* 2021.
3. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. *Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.* *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-402.
4. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372EDI1001; Phase 1. AMENDMENT 9. JNJ-61186372. 30.04.2020.* 2020.
5. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan for Exon20 IA. 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. Protocol 61186372EDI1001; Phase 1. Amendment 7. JNJ-61186372 E20 IA.* 2020.
6. Janssen Research & Development LLC. *Interim Clinical Study Report. 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 Protocol 61186372EDI1001; Phase 1 (CHRYSALIS) JNJ-61186372 (amivantamab)* 2020.
7. Janssen Research & Development LLC. *Addendum to Interim Clinical Study Report dated 27 October 2020. Efficacy Analyses [08 October 2020 Cutoff]. 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. Protocol 61186372EDI1001; Phase 1 (CHRYSALIS). JNJ-61186372 (amivantamab).* 2020.
8. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update. Amivantamab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations After Platinum-based Chemotherapy. JNJ-61186372 (amivantamab).* 2021.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. Auftrag: A19-43. Version: 1.1. Stand: 13.05.2020 [27.10.2021] 2020.* https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=117386.
10. 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 15. Juli 2021 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 - in Kraft getreten am 28. August 2021 [27.10.2021] 2021.* https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-013: Amivantamab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Datum: 26.03.2020. 2020.*
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), Datum: 17. Januar 2019 [27.10.2021] 2019.* https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
13. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. *Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma.* N Engl J Med. 2019;381(4):338-48.
14. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC.* N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
15. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Rybrevant® 350 mg (Amivantamab). Stand: Dezember 2021. 2021.*
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020 [27.10.2021] 2020.* https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
17. Lefebvre CG, J.; Briscoe, S.; Littlewood, A.; Marshall, C.; Metzendorf, M.-I.; Noel-Storr, A.; Rader, T.; Shokraneh, F.; Thomas, J.; Wieland, L. S.; *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2 (updated February 2021).* Cochrane; 2021. www.training.cochrane.org/handbook.
18. 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.
19. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. *Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE.* Res Synth Methods. 2020;11(5):617-26.

20. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms* [27.10.2021] 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
21. Cochrane Library. *How CENTRAL is created* [06.12.2021] 2021. <https://www.cochranelibrary.com/central/central-creation#ClinicalTrials.gov>.
22. Noel-Storr AH, Dooley G, Wisniewski S, Glanville J, Thomas J, Cox S, et al. *Cochrane Centralised Search Service showed high sensitivity identifying randomized controlled trials: A retrospective analysis*. J Clin Epidemiol. 2020;127:142-50.
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* [27.10.2021] 2010. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
24. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. *Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA*. PLoS One. 2019;14(1):e0209709.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
26. European Medicines Agency (EMA). *Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 17 December 2015 - EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2015.
27. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. *Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Stand: Juli 2021 [27.10.2021] 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
29. Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P, et al. *Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials*. J Thorac Oncol. 2012;7(5):841-9.
30. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. *Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib*. BMJ Open. 2014;4(10):e005762.
31. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
32. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. *Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy?* Ann Oncol. 2010;21(12):2324-32.

33. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 22 September 2017 - EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
34. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018 [20.12.2019]* 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018 [20.12.2019]* 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. 2013.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019 [27.10.2021]* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom) vom 1. Oktober 2020 [27.10.2021]* 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-538_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)) vom 20. August 2020 [27.10.2021]* 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf.
40. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden?* [27.10.2021] 2021. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroeffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der->

bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden.

42. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
43. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. *Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*. J Pain. 2008;9(2):105-21.
44. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised, 1976*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare - Public Health Service - Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon vom 16. März 2017 [27.10.2021]* 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.
46. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 26 March 2015 - EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2015.
47. Bansal D, Bhagat A, Schifano F, Gudala K. *Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012)*. J Epidemiol Glob Health. 2015;5(4):385-95.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) vom 20. Mai 2021 [27.10.2021]* 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
49. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. *Performance of the patient global impressions – Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity*. Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:294.
50. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. BMC Urol. 2012;12:30.
51. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence*. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
52. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(05).
53. Bushnell DM, Atkinson TM, McCarrier KP, Liepa AM, DeBusk KP, Coons SJ, et al. *Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire: Psychometric Performance and Regulatory Qualification of a Novel Patient-Reported Symptom Measure*. Curr Ther Res Clin Exp. 2021;95:100642.

54. Koller M, Warncke S, Hjermsstad MJ, Arraras J, Pompili C, Harle A, et al. *Use of the lung cancer-specific Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-LC13 in clinical trials: A systematic review of the literature 20 years after its development.* Cancer. 2015;121(24):4300-23.
55. Basch E, Geoghegan C, Coons SJ, Gnanasakthy A, Slagle AF, Papadopoulos EJ, et al. *Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review: Perspectives From Industry, the Food and Drug Administration, and the Patient.* JAMA Oncol. 2015;1(3):375-9.
56. McCarrier KP, Atkinson TM, DeBusk KP, Liepa AM, Scanlon M, Coons SJ, et al. *Qualitative Development and Content Validity of the Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), A Patient-reported Outcome Instrument.* Clin Ther. 2016;38(4):794-810.
57. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. *Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review.* Lung Cancer. 2013;81(1):11-26.
58. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. *Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany.* Lung Cancer. 2013;81(2):288-93.
59. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Outcome Assessments (COA) Qualification Program DDT COA #000009: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ) Full Qualification Package [14.01.2020]* 2018. <https://www.fda.gov/media/119251/download>.
60. Critical Path Institute (C-Path). *C-Path Receives COA Qualification from FDA for the Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ) [14.01.2020]* 2018. <https://c-path.org/nsclc-saq-coa-qualification/>.
61. Food and Drug Administration (FDA). *DDT COA QUALIFICATION REVIEW [27.10.2021]* 2017. https://fda.report/media/131690/DDT+009_NSCLC-SAQ_COA+Review.pdf.
62. Horn MK, Liu K, Mathias SD, Colwell HH, Li T, Mahadevia P, et al. *Evaluating the Content Validity, Clarity, and Relevance of Two Patient-Reported Outcomes for Use With Adults With EGFR-Mutated NSCLC.* JTO Clin Res Rep. 2021;2(8):100198.
63. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS), NCT02609776 [01.12.2021]* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02609776?term=NCT02609776>.
64. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer CHRYSALIS, NCT02609776 [01.12.2021]* 2021. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609776>.
65. Janssen Pharmaceutical K.K. *WHO ICTRP: A Dose Escalation Study of JNJ-61186372 in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, JPRN-JapicCTI-184169 [01.12.2021]* 2020. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184169>.
66. Bristol-Myers Squibb. *ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (CheckMate 078), NCT02613507 [01.12.2021]* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613507>.

67. Bristol-Myers Squibb. *WHO ICTRP: Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer CheckMate 078*, NCT02613507 [01.12.2021] 2020. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613507>.
68. Chinese Society of Lung Cancer. *ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations*, NCT00891579 [01.12.2021] 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891579>.
69. Chinese Society of Lung Cancer. *WHO ICTRP: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations*, NCT00891579 [01.12.2021] 2015. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891579>.
70. EMD Serono. *ClinicalTrials.gov: Effects of Matuzumab in Combination With Pemetrexed for the Treatment of Advanced Lung Cancer*, NCT00111839 [01.12.2021] 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00111839>.
71. EMD Pharmaceuticals. *EU-CTR: Randomized, phase II, open-label controlled study of two different doses and schedules of EMD 72000 (matuzumab) in combination with pemetrexed, or pemetrexed alone, as second-line treatment in subjects with Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer and progressive disease on or after first-line treatment with a platinum analogue in combination with either taxanes, gemcitabine or vinorelbine*, EudraCT No. 2006-000899-32 [01.12.2021] 2006. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000899-32/DE>.
72. EMD Serono. *WHO ICTRP: Effects of Matuzumab in Combination With Pemetrexed for the Treatment of Advanced Lung Cancer*, NCT00111839 [01.12.2021] 2020. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00111839>.
73. Synta Pharmaceuticals Corp. *ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ganetespib in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Advanced NSCLC (Galaxy 2)*, NCT01798485 [01.12.2021] 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01798485>.
74. Synta Pharmaceuticals Corp. *EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA*, EudraCT No. 2012-004349-34 [01.12.2021] 2013. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004349-34/results>.
75. Synta Pharmaceuticals Corp. *WHO ICTRP: A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA - Galaxy-2*, EUCTR2012-004349-34 [01.12.2021] 2015. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004349-34-HU>.
76. Synta Pharmaceuticals Corp. *WHO-ICTRP: A Randomized, Phase 3 Study of Ganetespib in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Adenocarcinoma - Galaxy 2*, DRKS00006317 [01.12.2021] 2021. <https://trialssearch.who.int/?trialid=DRKS00006317>.

77. Eli Lilly and Company. *ClinicalTrials.gov: A Study for Non-Smoker Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00550173* [01.12.2021] 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00550173?term=NCT00550173&draw=2&rank=1>.
78. Eli Lilly and Company. *EU-CTR: A Randomized Phase 2 Study Comparing Erlotinib-Pemetrexed, Pemetrexed alone, and Erlotinib alone, as Second-Line Treatment for Non-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, EudraCT No. 2007-003912-72* [01.12.2021] 2007. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003912-72/GB>.
79. Eli Lilly and Company. *WHO ICTRP: A Study for Non-Smoker Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00550173* [01.12.2021] 2017. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550173>.
80. Eli Lilly and Company. *ClinicalTrials.gov: Docetaxel or Pemetrexed With or Without Cetuximab in Patients With Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00095199* [01.12.2021] 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00095199>.
81. Eli Lilly and Company. *WHO ICTRP: Docetaxel or Pemetrexed With or Without Cetuximab in Patients With Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00095199* [01.12.2021] 2017. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095199>.
82. Canadian Cancer Trials Group. *ClinicalTrials.gov: Reolysin in Previously Treated Advanced/Metastatic, Non Small Cell Lung Cancer Receiving Standard Salvage Therapy, NCT01708993* [01.12.2021] 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708993>.
83. Canadian Cancer Trials Group. *WHO ICTRP: Reolysin in Previously Treated Advanced/Metastatic, Non Small Cell Lung Cancer Receiving Standard Salvage Therapy, NCT01708993* [01.12.2021] 2020. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708993>.
84. AstraZeneca. *ClinicalTrials.gov: Iressa Versus Docetaxel (Taxotere), NCT00076388* [01.12.2021] 2011. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076388>.
85. AstraZeneca. *WHO ICTRP: Iressa Versus Docetaxel (Taxotere), NCT00076388* [01.12.2021] 2015. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00076388>.
86. Albert Einstein College of Medicine. *ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00950365* [01.12.2021] 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950365>.
87. Albert Einstein College of Medicine. *WHO ICTRP: Pemetrexed Disodium With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00950365* [01.12.2021] 2020. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950365>.
88. Eli Lilly and Company. *ClinicalTrials.gov: A Study of Induction and Maintenance Treatment of Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00789373* [01.12.2021] 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789373>.
89. Eli Lilly and Company. *WHO ICTRP: A Study of Induction and Maintenance Treatment of Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00789373* [01.12.2021] 2020. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00789373>.
90. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. *ClinicalTrials.gov: MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer*

- Patients*, NCT02574598 [01.12.2021] 2021.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574598>.
91. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. *WHO ICTRP: MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients*, NCT02574598 [01.12.2021] 2020.
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598>.
92. Eli Lilly and Company. *ClinicalTrials.gov: A Study of Chemotherapy and Ramucirumab Versus Chemotherapy Alone in Second Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Received Prior First Line Platinum-based Chemotherapy*, NCT01168973 [01.12.2021] 2019.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01168973>.
93. Eli Lilly and Company. *EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy*, EudraCT No. 2010-021297-11 [01.12.2021] 2010.
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021297-11/DE>.
94. Eli Lilly and Company. *WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy*, EUCTR2010-021297-11-DE [01.12.2021] 2016.
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021297-11-DE>.
95. Eli Lilly and Company. *I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL) Clinical Study Report Synopsis* [01.12.2021] 2016. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1201_01-2-0-850021-20170807143434.pdf.
96. Fatebenefratelli and Ophthalmic Hospital. *ClinicalTrials.gov: Tarceva Italian Lung Optimization tRial (TAILOR)*, NCT00637910 [01.12.2021] 2012.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00637910?term=NCT00637910&draw=2&rank=1>.
97. OSPEDALE FATEBENEFRAPELLI E OFTALMICO DI MILANO. *EU-CTR: Tailor (Tarceva Italian Lung Optimization tRial) Optimization of erlotinib for the treatment of patients with advanced non small cell lung cancer: an Italian randomised trial*, EudraCT No. 2007-004786-17 [01.12.2021] 2007.
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004786-17/IT>.
98. OSPEDALE FATEBENEFRAPELLI E OFTALMICO DI MILANO. *WHO ICTRP: Tailor (Tarceva Italian Lung Optimization tRial) Optimization of erlotinib for the treatment of patients with advanced non small cell lung cancer: an Italian randomised trial - TAILOR*, EUCTR2007-004786-17-IT [01.12.2021] 2013.
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004786-17-IT>.
99. Endocyte. *ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of EC145 Alone Versus EC145+Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants With FR(++) 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer (TARGET)*, NCT01577654 [01.12.2021] 2021.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577654>.
100. Endocyte. *EU-CTR: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC*, EudraCT No. 2012-000966-40 [01.12.2021] 2012. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000966-40/DE>.

101. Endocyte. *WHO ICTRP: Phase 2 Study of EC145 Alone Versus EC145+Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants With FR(++) 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer TARGET, NCT01577654 [01.12.2021] 2021.* <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01577654>.
102. University Hospital Limoges. *ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (TARSEQ), NCT01350817 [01.12.2021] 2015.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01350817>.
103. University Hospital Limoges. *WHO ICTRP: Erlotinib and Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Non Small Cell Lung Cancer TARSEQ, NCT01350817 [01.12.2021] 2015.* <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350817>.
104. Sanofi. *ClinicalTrials.gov: ZACTIMA (an Anti-EGFR / Anti-VEGF Agent) Combined With Docetaxel Compared to Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer (ZODIAC), NCT00312377 [01.12.2021] 2016.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00312377>.
105. AstraZeneca AB. *EU-CTR: A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE™) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA™) versus Docetaxel (TAXOTERE™) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIb – IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy, EudraCT No. 2005-004749-32 [01.12.2021] 2006.* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004749-32/DE>.
106. AstraZeneca AB. *WHO ICTRP: A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE™) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA™) versus Docetaxel (TAXOTERE™) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIb – IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy, EUCTR2005-004749-32-DE [01.12.2021] 2014.* <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004749-32-DE>.
107. Anonymous. *REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2014;12 (10 Supplement 18):10-2.*
108. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afatinib (Giotrif®). Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG. Modul 4 A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen [01.12.2021] 2013.* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-402/2013-11-14_Modul4A_Afatinib.pdf.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Afatinib [01.12.2021] 2014.* https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3214/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_ZD.pdf.
110. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afatinib (Giotrif®). Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Modul 3 A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit*

- aktivierenden EGFR-Mutationen [01.12.2021] 2015. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-851/2015-05-05_Modul3A_Afatinib.pdf.
111. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afatinib (Giotrif®). Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG. Modul 4 A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR Mutationen [01.12.2021] 2015.* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-852/2015-05-05_Modul4A_Afatinib.pdf.
112. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afatinib (Giotrif®). Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Modul 3A. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet [01.12.2021] 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1437/2016-04-28_Modul3A_Afatinib.pdf.
113. Lilly Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ramucirumab (Cyramza®). Lilly Deutschland GmbH. Modul 4A. Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [01.12.2021] 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1382/2016-02-23_Modul4A_RAMUCIRUMAB.pdf.
114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 398. Ramucirumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-11. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016 [01.12.2021] 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf.
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) vom 1. September 2016 [01.12.2021] 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf.
116. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) vom 1. September 2016 [01.12.2021] 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) vom 1. September 2016 [01.12.2021] 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4370/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_ZD.pdf.
118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Ramucirumab (Lungenkarzinom). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Juli 2016 von 14.10 Uhr bis 15.00 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll – [01.12.2021]. 2016.* https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4370/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_ZD.pdf.

- [ba.de/downloads/91-1031-222/2016-07-11_Wortprotokoll_Ramucirumab-Lungenkarzinom_D-217.pdf](https://www.ba.de/downloads/91-1031-222/2016-07-11_Wortprotokoll_Ramucirumab-Lungenkarzinom_D-217.pdf).
119. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *ClinicalTrials.gov: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP), NCT02622581 [15.12.2021]* 2021. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622581?term=NCT02622581>.
 120. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *WHO ICTRP: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients, DRKS00010126 [01.12.2021]* 2021. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010126>.
 121. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *AIO-TRK-0315: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP), AIO-TRK-0315 - CRISP [01.12.2021]* 2021. https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/Arbeitsgruppen/Thorakale%20Onkologie/AIO-TRK-0315_CRISP_Okt2021.pdf.
 122. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, et al. *Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315)*. Lung Cancer. 2021;152:174-84.
 123. Büttner R, Wolf J, Kron A. *[The national Network Genomic Medicine (nNGM) : Model for innovative diagnostics and therapy of lung cancer within a public healthcare system]*. Pathologe. 2019;40(3):276-80.
 124. Netzwerk Genomische Medizin (NGM). *Janssen-Cilag GmbH, Netzwerk Genomische Medizin (NGM): Retrospective cohort study of treatment and real-world outcomes for patients with advanced or metastatic EGFR Exon 20 insertion (EGFR Exon20ins) mutated Non-Small Lung Cancer NSCLC with reference to the German network for genomic medicine (NGM). Funding organization: Janssen. 30.07.2021.* 2021.
 125. Wu YL, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Mok T, et al. *Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial*. J Thorac Oncol. 2019;14(5):867-75.
 126. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, et al. *Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial*. Ann Oncol. 2014;25(12):2385-91.
 127. Merck KGaA. *EudraCT Disclosure Synopsis. Trial No: EMD 72000 - 031 [Final]. Randomized, phase II, open-label controlled study of two different doses and schedules of EMD 72000 (matuzumab) in combination with pemetrexed, or pemetrexed alone, as secondline treatment in subjects with Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) on or after first-line treatment with a platinum analogue in combination with either taxanes, gemcitabine or vinorelbine* 2016. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-000899-32/1/15940>.
 128. Schiller JH, von Pawel J, Schütt P, Ansari RH, Thomas M, Saleh M, et al. *Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol. 2010;5(12):1977-85.

129. Pillai RN, Fennell DA, Kovcin V, Ciuleanu TE, Ramlau R, Kowalski D, et al. *Randomized Phase III Study of Ganetespib, a Heat Shock Protein 90 Inhibitor, With Docetaxel Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (GALAXY-2)*. J Clin Oncol. 2020;38(6):613-22.
130. Lee DH, Lee JS, Kim SW, Rodrigues-Pereira J, Han B, Song XQ, et al. *Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer*. Eur J Cancer. 2013;49(15):3111-21.
131. Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al. *Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial*. Lancet Oncol. 2013;14(13):1326-36.
132. Bradbury PA, Morris DG, Nicholas G, Tu D, Tehfe M, Goffin JR, et al. *Canadian Cancer Trials Group (CCTG) IND211: A randomized trial of pelareorep (Reolysin) in patients with previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer receiving standard salvage therapy*. Lung Cancer. 2018;120:142-8.
133. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. *Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial*. Lancet. 2008;372(9652):1809-18.
134. Li T, Piperdi B, Walsh WV, Kim M, Beckett LA, Gucalp R, et al. *Randomized Phase 2 Trial of Pharmacodynamic Separation of Pemetrexed and Intercalated Erlotinib Versus Pemetrexed Alone for Advanced Nonsquamous, Non-small-cell Lung Cancer*. Clin Lung Cancer. 2017;18(1):60-7.
135. Gridelli C, Maione P, Rossi A. *The PARAMOUNT trial: a phase III randomized study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately following induction first-line treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer*. Rev Recent Clin Trials. 2013;8(1):23-8.
136. Arrieta O, Barron F, Ramirez-Tirado LA, Zatarain-Barron ZL, Cardona AF, Diaz-Garcia D, et al. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Docetaxel vs Docetaxel Alone in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The PROLUNG Phase 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol. 2020;6(6):856-64.
137. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. *Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial*. Lancet. 2014;384(9944):665-73.
138. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. *Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol. 2013;14(10):981-8.
139. Auliac JB, Chouaid C, Greillier L, Monnet I, Le Caer H, Falchero L, et al. *Randomized open-label non-comparative multicenter phase II trial of sequential erlotinib and docetaxel versus docetaxel alone in patients with non-small-cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy: GFPC 10.02 study*. Lung Cancer. 2014;85(3):415-9.
140. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, et al. *Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2010;11(7):619-26.

141. Food and Drug Administration (FDA). *FDA grants accelerated approval to amivantamab-vmjw for metastatic non-small cell lung cancer [27.10.2021]* 2021. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-amivantamab-vmjw-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
142. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *Project Plan. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients, Version 5, AIO-TRK-0315, release date 24.08.2020 [01.12.2021]* 2020. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0301-0400/0356-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
143. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on registry-based studies. EMA/426390/2021. 22 October 2021 [03.01.2022]* 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf.
144. Netzwerk Genomische Medizin (NGM). *Das Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs [01.12.2021]* 2021. <https://ngm-cancer.com/das-netzwerk/>.
145. Netzwerk Genomische Medizin (NGM). *Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs [01.12.2021]* 2021. <https://www.nngm.de/netzwerkzentren/zentrum-koeln-bonn/koeln/>.
146. European Medicines Agency (EMA). *Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report. Overview. RYBREVANT. Amivantamab. Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000. Applicant: Janssen-Cilag International NV. 2021-08-30. 2021.*
147. Danaei G, Rodriguez LA, Cantero OF, Logan R, Hernan MA. *Observational data for comparative effectiveness research: an emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease.* Stat Methods Med Res. 2013;22(1):70-96.
148. Hernan MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, et al. *Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease.* Epidemiology. 2008;19(6):766-79.
149. Hernan MA, Robins JM. *Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available.* Am J Epidemiol. 2016;183(8):758-64.
150. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen Teil 2.* 2022.
151. CRISP. *Janssen-Cilag GmbH, AIO-Studien-gGmbH (AIO), IOMEDICO AG; Sub-study synopsis: Real world evidence study of treatment and prognostic patterns for patients with locally advanced or metastatic EGFR and EGFR Ex20ins mutated NSCLC with reference to the German CRISP registry, 27.11.2021.* 2021.
152. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen Teil 1.* 2022.
153. Janssen-Cilag GmbH. *Statistical Analysis Plan. Adjusted comparison of outcomes for Amivantamab in CHRYSALIS (ED11001) versus standard of care in RWE sources in platinum-pretreated EGFR+ Exon20ins advanced NSCLC patients.* 2021.
154. Desai RJ, Franklin JM. *Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners.* BMJ. 2019;367:l5657.
155. Lin DY, Wei LJ. *The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model.* Journal of the American Statistical Association. 1989;84(408):1074.

156. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. *A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis*. Journal of Clinical Epidemiology. 1996;49(12):1373-9.
157. Vittinghoff E, McCulloch CE. *Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression*. Am J Epidemiol. 2007;165(6):710-8.
158. Ghadessi M, Tang R, Zhou J, Liu R, Wang C, Toyozumi K, et al. *A roadmap to using historical controls in clinical trials - by Drug Information Association Adaptive Design Scientific Working Group (DIA-ADSWG)*. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):69.
159. Elwert F. *Graphical Causal models. Chapter 13*. In: Morgan, *SL Handbook of causal analysis for social research* 2013.
160. Niemeyer A, Kluge S, Gurisch C, Hoffmann W, Kostuj T, Olbrich K, et al. *[Position paper of the German Network for Health Services Research (DNVF) on application-related data collection according to Social Code Book V]*. Gesundheitswesen. 2021;83(4):309-13.
161. Xcenda GmbH. *Confounderanalyse - Systematische Literaturrecherche und Expertenvalidierung*. 2021.
162. Janssen-Cilag GmbH. *Confounderanalyse - Eingeschlossene Studien*. 2021.
163. Textor J, Hardt J, Knuppel S. *DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams*. Epidemiology. 2011;22(5):745.
164. Rohrer JM. *Thinking Clearly About Correlations and Causation: Graphical Causal Models for Observational Data*. Advances in Methods and Practices in Psychological Science. 2018;1(1):27-42.
165. Thoemmes F. *[Comparison of selected causality theories]*. Gesundheitswesen. 2011;73(12):880-3.
166. Williams TC, Bach CC, Matthiesen NB, Henriksen TB, Gagliardi L. *Directed acyclic graphs: a tool for causal studies in paediatrics*. Pediatr Res. 2018;84(4):487-93.
167. Austin AE, Desrosiers TA, Shanahan ME. *Directed acyclic graphs: An under-utilized tool for child maltreatment research*. Child Abuse Negl. 2019;91:78-87.
168. Greenland SP, J.; Robins, J.M. *Causal diagrams for epidemiologic research*. Epidemiology. 1999;10(1).
169. Williamson EJ, Aitken Z, Lawrie J, Dharmage SC, Burgess JA, Forbes AB. *Introduction to causal diagrams for confounder selection*. Respiriology. 2014;19(3):303-11.
170. Shrier I, Platt RW. *Reducing bias through directed acyclic graphs*. BMC Medical Research Methodology. 2008;8(1).
171. Textor J. *Drawing and Analyzing Causal DAGs with DAGitty [27.11.2021]* 2020. <http://www.dagitty.net/manual-3.x.pdf>.
172. OCEBM Levels of Evidence Working Group. *The Oxford 2011 Levels of Evidence. Version 2.1 [01.12.2021]*: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. <https://www.cebm.ox.ac.uk/files/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence-2-1.pdf>.
173. Rothman KJG, S., Lash TL. *Modern Epidemiology. Design Strategies to Improve Study Accuracy*. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
174. Accord Healthcare B.V. *Fachinformation. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021*. 2021.
175. Accord Healthcare Limited. *Fachinformation Carboplatin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2018*. 2018.

176. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib vom 18. Juni 2015 [01.12.2021]* 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf.
177. Bender R, Beckmann L, Lange S. *Biometrical issues in the analysis of adverse events within the benefit assessment of drugs*. Pharm Stat. 2016;15(4):292-6.
178. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. JNJ-61186372. 16.10.2015.* 2015.
179. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 1. JNJ-61186372. 14.04.2016.* 2016.
180. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 2. JNJ-61186372. 12.12.2016.* 2016.
181. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 3. JNJ-61186372. 31.05.2017.* 2017.
182. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 4. JNJ-61186372. 09.03.2018.* 2018.
183. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 5. JNJ-61186372. 06.09.2018.* 2018.
184. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 6. JNJ-61186372. 29.05.2019.* 2019.
185. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 7. JNJ-61186372. 19.08.2019.* 2019.
186. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. AMENDMENT 8. JNJ-61186372. 27.01.2020.* 2020.
187. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. 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. Protocol 61186372ED11001; Phase 1. Amendment 7. JNJ-61186372.* 2019.

188. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *WHO ICTRP: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients CRISP, NCT02622581* [15.12.2021] 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02622581>.
189. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet), Datum: 1. September 2016* [27.10.2021] 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
190. European Medicines Agency (EMA). *ICH-Guideline for good clinical practice E6 (R2) [01.12.2021]* 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>.
191. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. *Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations*. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-43.
192. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. *Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944-57.
193. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
194. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. *Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials*. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):141-51.
195. Aw DCWT, Eng Huat; Chin, Tan Min; Lim, Hong Liang; Lee, Haur Yueh; Soo, Ross A;. *Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities*. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(1):23-31.
196. Satoh S, Shiroyama T, Tamiya M, Nasu S, Tanaka A, Morita S, et al. *Successful osimertinib rechallenge after osimertinib-induced pneumonitis in a patient with lung adenocarcinoma*. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:68-70.
197. Syunyaeva Z, Berghof K, Kauffmann-Guerrero D, Götschke J, Tufman A, Kahnert K. *Late-onset severe pneumonitis under osimertinib*. *AME Case Rep*. 2019;3:39.
198. Shah RR. *Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Interstitial Lung Disease: Clinical Features, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Dilemmas*. *Drug Saf*. 2016;39(11):1073-91.
199. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Rybrevant® (Amivantamab). Version 1.2. Document No. EDMS-RIM-440938, 1.0 vom 09. Juli 2021*. 2021.
200. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021*. 2021.
201. Merck Europe B.V. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021*. 2021.
202. Roche Registration GmbH. *Fachinformation. MabThera® i.v. Stand: August 2021*. 2021.
203. Holcman M, Sibilio M. *Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors*. *Mol Cell Oncol*. 2015;2(4):e1004969.

204. Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA, Gandara DR. *Independent review of interstitial lung disease associated with death in TRIBUTE (paclitaxel and carboplatin with or without concurrent erlotinib) in advanced non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol. 2007;2(6):537-43.
205. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, et al. *Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib*. Lancet. 2003;361(9352):137-9.
206. Hotta K, Kiura K, Tabata M, Harita S, Gemba K, Yonei T, et al. *Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group*. Cancer J. 2005;11(5):417-24.
207. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ. 2021;372:n71.

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 ²²] – 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

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Amivantamab.mp.	9
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	6
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	0
4	Rybrevant.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	9
6	remove duplicates from 5	7

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 15, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Amivantamab.mp.	19
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	9
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	1
4	Rybrevant.mp.	3
5	1 or 2 or 3 or 4	22
6	limit 5 to (english or german)	22
7	remove duplicates from 6	22

Datenbankname	Embase 1974 to 2021 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amivantamab/	56
2	Amivantamab.mp.	58
3	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	49
4	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	16
5	Rybrevant.mp.	3
6	2171511-58-1.m.	46
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	97
8	7 not Medline.cr.	92
9	limit 8 to (english or german)	91
10	remove duplicates from 9	73

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da im Suchalgorithmus für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht nach Studientypen eingeschränkt wird, wird die identische Suchstrategie auch zur Identifikation von Studien für die weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende Studien) verwendet.

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Amivantamab.mp.	9
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	6
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	0
4	Rybrevant.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	9
6	remove duplicates from 5	7

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 15, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Amivantamab.mp.	19
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	9
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	1
4	Rybrevant.mp.	3
5	1 or 2 or 3 or 4	22
6	limit 5 to (english or german)	22
7	remove duplicates from 6	22

Datenbankname	Embase 1974 to 2021 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amivantamab/	56
2	Amivantamab.mp.	58
3	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	49
4	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	16
5	Rybrevant.mp.	3
6	2171511-58-1.m.	46
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	97
8	7 not Medline.cr.	92
9	limit 8 to (english or german)	91
10	remove duplicates from 9	73

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen Vergleich

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	4621
2	NSCLC.mp.	10644
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	15019
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	430
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1081
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	0
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	1066
8	exp Carcinoma, Large Cell/	99
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	228
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	364
11	LCC.mp.	61
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	16628
13	exp Neoplasm Metastasis/	5399
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	396576
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	161925
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	3753
17	13 or 14 or 15 or 16	500385
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	203
19	(12 and 17) or 18	12699
20	exp ErbB Receptors/	0
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	5367
22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	10735
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	586
24	[79079-06-4.rn.]	0

25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	132
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	14245
27	19 and 26	2701
28	exp Docetaxel/	0
29	Docetaxel.mp.	8077
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocecel or taxespira or taxoter or taxotere or textot).mp.	521
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	4
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	7
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol".mp.	0
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoylaxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	0
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	8189
38	exp Pemetrexed/	0
39	Pemetrexed.mp.	2316
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	164
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	23
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	0
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	3381
47	37 or 46	11153
48	27 and 47	843
49	remove duplicates from 48	661

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 15, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (17)</p> <p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (18)</p> <p>Filter für nicht randomisierte kontrollierte Studien in PubMed und Ovid Medline nach Waffenschmidt 2020 (19)</p>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	60264
2	NSCLC.mp.	50933
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	85756
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	3183
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	14282
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	10571
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	27723
8	exp Carcinoma, Large Cell/	2504
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	3076
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1198
11	LCC.mp.	1338
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	121437
13	exp Neoplasm Metastasis/	214098
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	2882167
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	1353017
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	33242
17	13 or 14 or 15 or 16	3957765
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	188
19	(12 and 17) or 18	62648
20	exp ErbB Receptors/	67409
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	59501

22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	67140
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	44077
24	[79079-06-4.rn.]	0
25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	1329
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	120744
27	19 and 26	10504
28	exp Docetaxel/	11365
29	Docetaxel.mp.	18122
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or texot).mp.	1241
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	9
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	31
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaoxol".mp.	2
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaoxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	0
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	18305
38	exp Pemetrexed/	0
39	Pemetrexed.mp.	2316
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	164
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	23
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	0
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	3381
47	37 or 46	11153
48	27 and 47	816
49	limit 48 to (english or german)	770
50	randomized controlled trial.pt.	550333
51	controlled clinical trial.pt.	94540
52	randomi#ed.ab.	646361
53	placebo.ab.	223155
54	clinical trials as topic.sh.	198101
55	randomly.ab.	369906

56	trial.ti.	251206
57	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56	1448006
58	exp animals/ not humans.sh.	4915021
59	57 not 58	1334270
60	randomized controlled trial.pt.	550333
61	randomi#ed.mp.	969445
62	placebo*.mp.	244865
63	60 or 61 or 62	1042110
64	49 and 59	299
65	49 and 63	269
66	64 or 65	312
67	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/	6078297
68	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	7910763
69	67 or 68	10422724
70	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/	9013551
71	history.fs. or case report.mp.	656135
72	70 or 71	9582709
73	69 not 72	8093586
74	49 and 73	409
75	66 or 74	531
76	remove duplicates from 75	528

Datenbankname	Embase 1974 to 2021 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (18) Filter für nicht randomisierte kontrollierte Studien nach Waffenschmidt 2020 (19) – adaptiert für Embase	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	120487
2	NSCLC.mp.	95189
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	155807
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	6206
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	22587
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	45227
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	58566
8	exp Carcinoma, Large Cell/	5081
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	5730
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1558
11	LCC.mp.	2098
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	216132
13	exp metastasis/	690618
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	3887970
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	1997801
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	88794
17	13 or 14 or 15 or 16	5427700
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	905
19	(12 and 17) or 18	124452
20	exp epidermal growth factor receptor/	90818
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	177632
22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	128519
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	1912
24	[79079-06-4.rn.]	62154

25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	2892
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	240558
27	19 and 26	26418
28	exp Docetaxel/	64597
29	Docetaxel.mp.	66711
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or textot).mp.	4695
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	2
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	29
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	83
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol".mp.	2
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoylaxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	57059
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	66809
38	exp Pemetrexed/	16095
39	Pemetrexed.mp.	16660
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	1035
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	349
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	0
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	13996
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	16677
47	37 or 46	78242
48	27 and 47	4880
49	48 not Medline.cr.	4814
50	limit 48 to (english or german)	4695
51	50 not conference abstract.pt.	3493
52	random*.tw.	1724644
53	placebo*.mp.	484181
54	double-blind*.tw.	224903
55	52 or 53 or 54	1988904
56	51 and 55	1046
57	exp cohort analysis/ or exp epidemiology/ or exp clinical trial/ or exp evaluation study/ or exp statistics/	5889778

58	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	9386465
59	57 or 58	12155409
60	(animal/ not human/) or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp practice guideline/	5208518
61	history.fs. or case report.mp.	2713215
62	60 or 61	7793199
63	59 not 62	10073116
64	51 and 63	1020
65	56 or 64	1717
66	remove duplicates from 65	1318

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR- Mutation oder unklarem EGFR-Status

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	4621
2	NSCLC.mp.	10644
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	15019
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	430
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1081
6	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	1066
7	exp Carcinoma, Large Cell/	99
8	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp	228
9	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	364
10	LCC.mp.	61
11	or/1-10	16628
12	exp Neoplasm Metastasis/	5399
13	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	396576
14	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	161925
15	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	3753
16	12 or 13 or 14 or 15	500385
17	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	103
18	(11 and 16) or 17	12699
19	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	5367
20	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	10735
21	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp	586
22	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	132

23	19 or 20 or 21 or 22	14245
24	18 and 23	2701
25	exp carboplatin/ or exp cisplatin/	7004
26	(platinum* or carboplatin* or cisplatin* or cis platin*).mp.	26151
27	25 or 26	26151
28	Docetaxel.mp.	8077
29	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or texot).mp.	521
30	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
31	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	4
32	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	7
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32	8189
34	Pemetrexed.mp.	2316
35	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	164
36	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	23
37	34 or 35 or 36	2327
38	33 or 37	10103
39	24 and 27 and 38	678
40	remove duplicates from 39	668

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 15, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (17)</p> <p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (18)</p> <p>Filter für nicht randomisierte kontrollierte Studien in PubMed und Ovid Medline nach Waffenschmidt 2020 (19)</p>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	60264
2	NSCLC.mp.	50933
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	85756
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	3183
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	14282
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	10571
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	27723
8	exp Carcinoma, Large Cell/	2504
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	3076
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1198
11	LCC.mp.	1338
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	121437
13	exp Neoplasm Metastasis/	214098
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	2882167
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	1353017
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	33242
17	13 or 14 or 15 or 16	3957765
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	188
19	(12 and 17) or 18	62648
20	exp ErbB Receptors/	67409
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	59501

22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	67140
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	44077
24	[79079-06-4.rn.]	0
25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	1329
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	120744
27	19 and 26	10504
28	exp Docetaxel/	11365
29	Docetaxel.mp.	18122
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or texot).mp.	1241
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	9
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	31
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaoxol".mp.	2
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaoxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	0
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	18305
38	exp Pemetrexed/	0
39	Pemetrexed.mp.	2316
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	164
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	23
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	0
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	3381
47	37 or 46	11153
48	27 and 47	816
49	limit 48 to (english or german)	770
50	randomized controlled trial.pt.	550333
51	controlled clinical trial.pt.	94540
52	randomi#ed.ab.	646361
53	placebo.ab.	223155
54	clinical trials as topic.sh.	198101
55	randomly.ab.	369906

56	trial.ti.	251206
57	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56	1448006
58	exp animals/ not humans.sh.	4915021
59	57 not 58	1334270
60	randomized controlled trial.pt.	550333
61	randomi#ed.mp.	969445
62	placebo*.mp.	244865
63	60 or 61 or 62	1042110
64	49 and 59	299
65	49 and 63	269
66	64 or 65	312
67	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/	6078297
68	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	7910763
69	67 or 68	10422724
70	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/	9013551
71	history.fs. or case report.mp.	656135
72	70 or 71	9582709
73	69 not 72	8093586
74	49 and 73	409
75	66 or 74	531
76	remove duplicates from 75	528

Datenbankname	Embase 1974 to 2021 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (18) Filter für nicht randomisierte kontrollierte Studien nach Waffenschmidt 2020 (19) – adaptiert für Embase	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	120487
2	NSCLC.mp.	95189
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	155807
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	6206
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	22587
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	45227
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	58566
8	exp Carcinoma, Large Cell/	5081
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	5730
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1558
11	LCC.mp.	2098
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	216132
13	exp metastasis/	690618
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	3887970
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	1997801
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	88794
17	13 or 14 or 15 or 16	5427700
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	905
19	(12 and 17) or 18	124452
20	exp epidermal growth factor receptor/	90818
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	177632
22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	128519
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	1912
24	[79079-06-4.rn.]	62154

25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	2892
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	240558
27	19 and 26	26418
28	exp Docetaxel/	64597
29	Docetaxel.mp.	66711
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocecel or taxespira or taxoter or taxotere or texot).mp.	4695
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	2
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	29
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	83
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol".mp.	2
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoylaxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	57059
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	66809
38	exp Pemetrexed/	16095
39	Pemetrexed.mp.	16660
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	1035
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	349
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	0
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	13996
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	16677
47	37 or 46	78242
48	27 and 47	4880
49	48 not Medline.cr.	4814
50	limit 48 to (english or german)	4695
51	50 not conference abstract.pt.	3493
52	random*.tw.	1724644
53	placebo*.mp.	484181
54	double-blind*.tw.	224903
55	52 or 53 or 54	1988904
56	51 and 55	1046
57	exp cohort analysis/ or exp epidemiology/ or exp clinical trial/ or exp evaluation study/ or exp statistics/	5889778

58	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	9386465
59	57 or 58	12155409
60	(animal/ not human/) or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp practice guideline/	5208518
61	history.fs. or case report.mp.	2713215
62	60 or 61	7793199
63	59 not 62	10073116
64	51 and 63	1020
65	56 or 64	1717
66	remove duplicates from 65	1318

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Other Terms]
Treffer	11

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Search Terms]
Treffer	3

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Search Terms]
Treffer	13 Trials with 29 records

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Other Terms]
Treffer	11

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Search Terms]
Treffer	3

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Search Terms]
Treffer	13 Trials with 29 records

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen Vergleich

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	(EXON20 OR (EXON 20) OR (EXON TWENTY) OR EX20 OR (EX 20) OR EXON OR (ERBB RECEPTORS) OR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR) OR (EGF RECEPTOR) OR EGFR OR EGFRM) AND (NSCLC OR (NON SMALL CELL LUNG CANCER) OR (NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA)) [Other Terms]
Treffer	1278

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	(EXON20 OR (EXON 20) OR (EX 20) OR EXON* OR EGFREXON* OR (ERBB RECEPTOR*) OR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR*) OR (EGF RECEPTOR*) OR EGFR* OR (ERBB1 RECEPTOR*)) AND (NSCLC OR (NONSMALL CELL LUNG CANCER) OR (NON SMALL CELL LUNG CANCER) OR (NONSMALL CELL LUNG CARCINOMA) OR (NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA)) [Search Terms]
Treffer	405

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	16.11.2021
Suchstrategie	(EXON20 OR (EXON 20) OR (EX 20) OR EXON* OR EGFREXON* OR (ERBB RECEPTOR*) OR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR*) OR (EGF RECEPTOR*) OR EGFR* OR (ERBB1 RECEPTOR*)) AND (NSCLC OR (NONSMALL CELL LUNG CANCER) OR (NON SMALL CELL LUNG CANCER) OR (NONSMALL CELL LUNG CARCINOMA) OR (NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA)) [Search Terms]
Treffer	1482 trials with 1853 records

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Diejenigen **289 Studienregistereinträge** aus Cochrane Central Register of Controlled Trials, die aus clinicaltrials.gov oder dem ICTRP Search Portal der WHO stammen, werden aus der Trefferliste extrahiert und gemäß den Ein- und Ausschlussgründen in Tabelle 4-7 selektiert.

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	4621
2	NSCLC.mp.	10644
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	15019
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	430
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1081
6	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	1066
7	exp Carcinoma, Large Cell/	99
8	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp	228
9	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	364
10	LCC.mp.	61
11	or/1-10	16628
12	exp Neoplasm Metastasis/	5399
13	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	396576
14	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	161925
15	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	3753
16	12 or 13 or 14 or 15	500385
17	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	103
18	(11 and 16) or 17	12699
19	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	5367
20	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	10735
21	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp	586
22	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	132
23	19 or 20 or 21 or 22	14245
24	18 and 23	2701
25	exp carboplatin/ or exp cisplatin/	7004
26	(platinum* or carboplatin* or cisplatin* or cis platin*).mp.	26151

27	25 or 26	26151
28	Docetaxel.mp.	8077
29	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or textot).mp.	521
30	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
31	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	4
32	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	7
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32	8189
34	Pemetrexed.mp.	2316
35	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	164
36	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	23
37	34 or 35 or 36	2327
38	33 or 37	10103
39	24 and 27 and 38	678
40	remove duplicates from 39	668
	davon Studienregistereinträge aus ct.gov oder ICTRP (WHO)	289

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>Amivantamab-vmjw</i> . American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2021;78(18):1653-1655.	Publikationstyp
2	Anonymous. <i>Amivantamab Is Active in Platinum-Resistant EGFR ex20-mutant NSCLC</i> . Cancer discovery. 2021;11(10):2364.	Publikationstyp
3	Cho BC, Lee JS, Han JY, Cho EK, Haura E, Lee KH, et al. <i>JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMET bispecific antibody, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An update on phase I results</i> . Annals of Oncology. 2018;29(Supplement 8).	Publikationstyp
4	Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Lee JS, Han JY, et al. <i>Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC</i> . Annals of Oncology. 2020;31(Supplement 4):S813.	Publikationstyp
5	Haura EB, Cho BC, Lee JS, Han J-Y, Hyeong K. <i>JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).	Publikationstyp
6	Kohler J, Janne PA. <i>Amivantamab: Treating EGFR Exon 20-Mutant Cancers With Bispecific Antibody-Mediated Receptor Degradation</i> . Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(30):3403-3406.	Publikationstyp
7	Park K, Ahn M, Lee S, Kim HR, Hong MH, Cho BC, et al. <i>A First-in-Human Phase I Trial of the EGFR-cMET Bispecific Antibody JNJ-61186372 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(10 Supplement):S344-S345.	Publikationstyp
8	Romero D. <i>Amivantamab is effective in NSCLC harbouring EGFR exon 20 insertions</i> . Nature reviews Clinical oncology. 2021;18(10):604.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>Amivantamab-vmjw</i> . American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2021;78(18):1653-1655.	Publikationstyp
2	Anonymous. <i>Amivantamab Is Active in Platinum-Resistant EGFR ex20-mutant NSCLC</i> . Cancer discovery. 2021;11(10):2364.	Publikationstyp
3	Cho BC, Lee JS, Han JY, Cho EK, Haura E, Lee KH, et al. <i>JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMET bispecific antibody, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An update on phase I results</i> . Annals of Oncology. 2018;29(Supplement 8).	Publikationstyp
4	Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Lee JS, Han JY, et al. <i>Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC</i> . Annals of Oncology. 2020;31(Supplement 4):S813.	Publikationstyp
5	Haddish-Berhane N, Thayu M, Knoblauch R, Mehta J, Gibbs E, Sun Y, et al. <i>Determination & confirmation of the recommended phase 2 dose for amivantamab in patients with epidermal growth factor receptor exon 20 insertion non-small cell lung cancer</i> . Clinical Pharmacology in Drug Development. 2021;10(SUPPL 1):50-51.	Publikationstyp
6	Haura EB, Cho BC, Lee JS, Han J-Y, Hyeong K. <i>JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).	Publikationstyp
7	Kohler J, Janne PA. <i>Amivantamab: Treating EGFR Exon 20-Mutant Cancers With Bispecific Antibody-Mediated Receptor Degradation</i> . Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(30):3403-3406.	Publikationstyp
8	Minchom AR, Girard N, Bazhenova L, Ou S-HI, Gadgeel SM, Trigo J, et al. <i>Amivantamab compared with realworld therapies in patients with NSCLC with EGFR Exon 20 insertion mutations who have progressed after platinum doublet chemotherapy</i> . Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	Publikationstyp
9	Nagasaka M, Goto K, Gomez J, Hida T, Shu C, Lee CK, et al. <i>P50.04 Amivantamab in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(10 Supplement):S1116.	Publikationstyp
10	Park K, Ahn M, Lee S, Kim HR, Hong MH, Cho BC, et al. <i>A First-in-Human Phase 1 Trial of the EGFR-cMET Bispecific Antibody JNJ-61186372 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(10 Supplement):S344-S345.	Publikationstyp
11	Park K, Sabari JK, Haura EB, Shu CA, Spira A, Salgia R, et al. <i>1247P Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients receiving amivantamab</i> . Annals of Oncology. 2021;32(Supplement 5):S981-S982.	Publikationstyp
12	Romero D. <i>Amivantamab is effective in NSCLC harbouring EGFR exon 20 insertions</i> . Nature reviews Clinical oncology. 2021;18(10):604.	Publikationstyp
13	Sabari JK, Shu CA, Park K, Leighl N, Mitchell P, Kim S, et al. <i>OA04.04 Amivantamab in Post-platinum EGFR Exon 20 Insertion Mutant Non-small Cell Lung Cancer</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(3 Supplement):S108-S109.	Publikationstyp

Suche nach RCT mit der zVT für einen Vergleich

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>LUX-lung 5: A randomized, open-label, phase III trial of afatinib (A) plus paclitaxel (P) versus investigator's choice of chemotherapy (ICC) in patients (PTS) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who had progressed on erlotinib/ gefitinib (E/G) and afatinib.</i> Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2014;12(10 Supplement 18):13-14.	Publikationstyp
2	Biswas B. <i>Erlotinib versus docetaxel as second - Or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer in the era of personalized medicine.</i> Journal of Clinical Oncology. 2015;33(5):524.	Publikationstyp
3	Hernandez M NE, Ortiz R. A., Camacho K., Amador R. M., Bello L., Flores Y., et al. <i>Switch maintenance therapy with racotumomab or nimotuzumab vs docetaxel for NSCLC patients.</i> Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
4	Mazières J, Milia J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, et al. <i>Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort.</i> Annals of Oncology. 2016;27(2):281-286.	Population

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen Vergleich

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Choudhury NJ, Schoenfeld AJ, Rudin CM, Kris MG, Yu HA, Riely GJ, et al. <i>Response to standard therapies and comprehensive genomic analysis for patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 20 insertions.</i> Clinical Cancer Research. 2021;27(10):2920-2927.	Population
2	Christoph DC, Reyna-Asuncion B, Hassan B, Tran C, Maltzman JD, O'Shannessy DJ, et al. <i>Assessment of folate receptor-alpha and epidermal growth factor receptor expression in pemetrexed-treated non-small-cell lung cancer patients.</i> Clinical Lung Cancer. 2014;15(5):320-323.	Population
3	Hernandez M NE, Ortiz R. A., Camacho K., Amador R. M., Bello L., Flores Y., et al. <i>Switch maintenance therapy with racotumomab or nimotuzumab vs docetaxel for NSCLC patients.</i> Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
4	Korphaisarn K, Danchaivijitr P, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Thongthieang L, Chindaprasirt J, et al. <i>Efficacy of Combination Docetaxel and Nintedanib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Thailand: A Multicenter Study.</i> Frontiers in oncology. 2021;11:572740.	Population
5	Xu C-W, Wang W-X, Wang D, Wang Q-M, Pu X-X, Zhu Y-C, et al. <i>Pemetrexed-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutation: a multicenter study.</i> Translational Lung Cancer Research. 2020;9(5):1853-1861.	Population
6	Yang G, Yang Y, Yang L, Xu F, Wang Y, Li J, et al. <i>EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: Molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study.</i> Lung Cancer. 2020;145: 186-194.	Population

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Agarwala V, Patil VM, Noronha V, Joshi A, Chougule A, Trivedi V, et al. <i>Quality of life analysis of Pemetrexed versus Erlotinib maintenance in EGFR mutation negative advanced non small cell lung cancer</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15).	Publikationstyp
2	Ahn M, Sun J, Ahn JS, Kim S, Min YJ, Yun HJ, et al. <i>Randomized phase III trial of gefitinib or pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
3	Ahn M-J, Yang JC-H, Liang J, Kang J-H, Xiu Q, Chen Y-M, et al. <i>Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer</i> . Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2012;77(2):346-352.	Endpunkte
4	Anonymous. <i>REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus doc and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy</i> . Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2014;12(10 Supplement 18):10-12.	Publikationstyp
5	Arrieta O, Barron F, Carmona A, Ramirez-Tirado LB, Z. L. Z. , Cardona AF, Bautista Y, et al. <i>MA.11.03 Pembrolizumab Plus Docetaxel Increases Progression-Free Survival Compared with Docetaxel Alone in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2019;14(10):S291.	Publikationstyp
6	Auliac J, Greillier L, Chouaid C, Monnet I, Le Caer H, Falchero L, et al. <i>Randomized non comparative multicenter phase II study of sequential erlotinib with docetaxel versus docetaxel alone in patients with non small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first line chemotherapy (tarseq): A GFPC 10.02 study</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2013;8: S865.	Publikationstyp
7	Babu KG, Prabhask K, Vaid AK, Sirohi B, Diwakar RB, Rao R, et al. <i>Nimotuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label Phase II study</i> . OncoTargets and Therapy. 2014;7: 1051-1060.	Population
8	Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. <i>Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study</i> . The Lancet Oncology. 2012;13(3):300-308.	Intervention
9	Ciuleanu T-E, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas SG, A. Hillenbach, C. Johannsdottir, H. Klughammer, B. Gonzalez, E. E. <i>Efficacy of second-line erlotinib versus chemotherapy relative to biomarker status in the phase iii global titan study in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)</i> . Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(6 SUPPL. 2):S316.	Publikationstyp
10	Cortinovis D, Gadgeel SM, Rittmeyer A, Barlesi F, Cobo Dols M, Hida T, et al. <i>Results from OAK subgroup analyses: a randomized Phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients (pts) with advanced NSCLC</i> . Annals of Oncology. 2017;28:iii32.	Publikationstyp
11	Costa C, Molina MA, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, Karachaliou N, Viteri S, et al. <i>The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-Mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial</i> . Clinical Cancer Research. 2014;20(7):2001-2010.	Population
12	Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K, Group SS. <i>Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer</i> . Anti-Cancer Drugs. 2006;17(4):401-409.	Endpunkte

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

13	Duan J-C, Wang Z-J, Lin L, Li J-L, Wang Y, Bai H, et al. <i>Apatinib, a novel VEGFR inhibitor plus docetaxel in advanced lung adenocarcinoma patients with wild-type EGFR: a phase I trial</i> . <i>Investigational new drugs</i> . 2019;37(4):731-737.	Intervention
14	Fang Y, Pan H, Shou J, Hong W, Yang X, Zhu D, et al. <i>P86.22 Anlotinib plus Docetaxel versus Docetaxel as 2nd Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a Phase I/II Study</i> . <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16(3):S682.	Publikationstyp
15	Farina G, Longo F, Martelli O, Pavese I, Mancuso A, Moscetti L, et al. <i>Rationale for treatment and study design of tailor: a randomized phase III trial of second-line erlotinib versus docetaxel in the treatment of patients affected by advanced non-small-cell lung cancer with the absence of epidermal growth factor receptor mutations</i> . <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2011;12(2):138-141.	Endpunkte
16	Felip E, Besse B, Dziadziuszko R, Cobo Dols M, Denis F, Garcia-Campelo MR, et al. <i>ATALANTE-1 randomized phase III trial, OSE-2101 versus standard treatment as second or third-line in HLA-A2 positive advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 2019;30:v658.	Publikationstyp
17	Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A, Barlesi F, Cortinovis D, Barrios C, et al. <i>OAK, a randomized phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses</i> . <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2017;12(1):S9.	Publikationstyp
18	Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, Mazieres J, Gadgeel S, Morris S, et al. <i>Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel</i> . <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2021;9(3).	Population
19	Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, Mazieres J, Gadgeel S, Morris S, et al. <i>Fast progression in patients treated with a checkpoint inhibitor (cpi) vs chemotherapy in OAK, a phase III trial of atezolizumab (atezo) vs docetaxel (doc) in 2L1 NSCLC</i> . <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 10): 2018;29:x7.	Publikationstyp
20	Garassino M, Martelli O, Bettini A, Floriani I, Copreni E, Lauricella C, et al. <i>TAILOR: A phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type (wt) EGFR</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2012;30(18 SUPPL. 1).	Publikationstyp
21	Garon E, Herbst RS, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J, et al. <i>Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: results from KEYNOTE-010</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34.	Publikationstyp
22	Gerber De, Socinski MA, Neal JW, Wakelee HA, Shirai K, Sequist LV, et al. <i>Randomized phase 2 study of tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib versus single-agent chemotherapy in previously treated KRAS mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> . <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2014;90(5 SUPPL. 1): S36.	Publikationstyp
23	Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, et al. <i>Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial</i> . <i>The Lancet Oncology</i> . 2014;15(7):713-721.	Intervention
24	Hainsworth JD, Cebotaru CL, Kanarev V, Ciuleanu TE, Damyranov D, Stella P, et al. <i>A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens</i> . <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2010;5(10):1630-1636.	Population
25	Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. <i>Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer</i> . <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2007;25(30):4743-4750.	Intervention
26	Herbst R, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. <i>Factors associated with better overall survival (OS) in patients with previously treated, PD-L1-expressing, advanced NSCLC: multivariate analysis of KEYNOTE-010</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(15).	Publikationstyp

27	Hernandez M, Neninger, E. Santiesteban, E. Camacho, K. Hernandez, N., Amador R, Acosta S, Gonzalez Y, Jimenez Y, Corella M, et al. <i>Efficacy of racotumomab or nimotuzumab vs docetaxel as secondline therapy for advanced non-small cell lung cancer patients</i> . Annals of Oncology. 2018;29:viii415.	Publikationstyp
28	Hernandez M, Neninger E, Santiesteban E, Ortiz R, Amador R, Bello L, et al. <i>RANIDO trial: racotumomab-alum vaccine, Nimotuzumab or Docetaxel as switch maintenance therapy for advanced NSCLC</i> . European journal of cancer. 2015;51:S116.	Publikationstyp
29	Hernandez M NE, Ortiz R. A., Camacho K., Amador R. M., Bello L., Flores Y., et al. <i>Switch maintenance therapy with racotumomab or nimotuzumab vs docetaxel for NSCLC patients</i> . Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
30	Heymach JV, Lockwood SJ, Herbst RS, Johnson BE, Ryan AJ. <i>EGFR biomarkers predict benefit from vandetanib in combination with docetaxel in a randomized phase III study of second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer</i> . Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25(10):1941-1948.	Population
31	Hosomi Y, Yoh K, Kasahara K, Yamada K, Takahashi T, Tanaka K, et al. <i>Docetaxel + ramucirumab (DR) versus docetaxel + placebo (D) as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, phase II, double-blind, multicenter trial in Japan</i> . Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
32	Huang D, Wang Z, Yu X, Cheng Y, Wang J, Fan Y, et al. <i>A phase 3, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of tislelizumab, an anti-PD-1 antibody, versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen</i> . Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15).	Publikationstyp
33	Ibata H, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. <i>Updated overall survival (OS) results of randomized phase III trial of erlotinib (E) versus (v) docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
34	Kapoor A, Kumar N, Narayan S, Nirban RK, Maharia S, Beniwal SK, et al. <i>A prospective randomized open label phase III study of gefitinib versus docetaxel as second or third line therapy in patients with advanced non small cell lung cancer in Asian Indians</i> . Annals of Oncology. 2015;26:i31.	Publikationstyp
35	Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. <i>Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study</i> . Cancer. 2013;119(15):2754-2764.	Population
36	Kasahara K, Kiura K, Nogami N, Takayama K, Takiguchi Y, Hirashima T, et al. <i>Phase 2: docetaxel with or without ramucirumab as therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations after prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) and platinum-based chemotherapy</i> . Phase 2: docetaxel with or without ramucirumab as therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations after prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) and platinum-based chemotherapy. 2015;51: S620.	Publikationstyp
37	Katakami N, Felip E, Spigel DR, Kim JH, Olivo M, Guo M, et al. <i>A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study to compare the efficacy and safety of eribulin to treatment of physician's choice in patients with advanced non-small cell lung cancer</i> . Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(9):2241-2247.	Intervention
38	Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. <i>Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)</i> . Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(18):1902-1908.	Intervention

39	Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. <i>FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy</i> . <i>The oncologist</i> . 2016;21(5):634-642.	Endpunkte
40	Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al. <i>Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial</i> . <i>The Lancet Oncology</i> . 2013;14(13):1326-1336.	Endpunkte
41	Kim Y, Cho EK, Sym SJ, Hong J, Park I, Ahn HK, et al. <i>Randomized phase II study of pemetrexed versus gefitinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
42	Lee J-K, Suh KJ, Hahn S, Kim D-W, Keam B, Kim TM, et al. <i>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: A meta-analysis</i> . <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2014;311(14):1430-1437.	Population
43	Li D, He S. <i>Pemetrexed and cyclophosphamide combination therapy for the treatment of non-small cell lung cancer</i> . <i>International journal of clinical and experimental pathology</i> . 2015;8(11):14693-14700.	Population
44	Li N, Ou W, Yang H, Liu Q-W, Zhang S-L, Wang B-X, et al. <i>A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma</i> . <i>Cancer</i> . 2014;120(9):1379-1386.	Endpunkte
45	Li T, Piperdi B, Walsh WV, Kim M, Gucalp R, Haigentz M, et al. <i>Randomized phase II study of pharmacodynamic separation (PDS) of pemetrexed (Pem) and erlotinib (Erl) versus pem alone in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2013;31(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
46	Liu J, Zhong Y, Peng S, Zhou X, Gan X. <i>Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis</i> . <i>OncoTargets and Therapy</i> . 2018;11:8623-8632.	Population
47	Mohanlal R, Sun Y, Kloecker G, Feinstein T, Shi Y, Han B, et al. <i>P2.01-23 DUBLIN-3, a Phase (Ph) III Trial Comparing the Plinabulin (P)/Docetaxel(D) Combination with D Alone in Stage IIIb/IV NSCLC</i> . P201-23 DUBLIN-3, a Phase (Ph) III Trial Comparing the Plinabulin (P)/Docetaxel(D) Combination with D Alone in Stage IIIb/IV NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2019;14(10):S647.	Publikationstyp
48	Morris D, Tu D, Tehfe MA, Nicholas GA, Goffin JR, Gregg RW, et al. <i>A randomized phase II study of reolysin in patients with previously treated advanced or metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) receiving standard salvage chemotherapy-Canadian cancer trials group IND 211</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34.	Publikationstyp
49	Nie K, Zhang Z, Zou X, Zhang C, Zhuang X, Yu Z, et al. <i>Osimertinib compared to docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(15).	Publikationstyp
50	Okamoto I, Aoe K, Kato T, Hosomi Y, Yokoyama A, Imamura F, et al. <i>Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naive patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer</i> . <i>Investigational new drugs</i> . 2013;31(5):1275-1282.	Endpunkte
51	Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, Varthalitis I, Syrigos K, Kentepozidis N, et al. <i>A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic Non-Small Cell Lung Cancer</i> . <i>BMC cancer</i> . 2010;10:633.	Population
52	Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. <i>Biological agents alone or in combination as second-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer: systematic review of randomized studies</i> . <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> . 2012;12(10):1299-1312.	Endpunkte

53	Pillai R, Fennell D, Kovcin V, Ciuleanu T, Ramlau R, Kowalski D, et al. Phase 3 study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, with docetaxel versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer (Galaxy-2). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2017;12(1):S7.	Publikationstyp
54	Qi W-X, Shen Z, Lin F, Sun Y-J, Min D-L, Tang L-N, et al. <i>Comparison of the efficacy and safety of EGFR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with standard second-line chemotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</i> . <i>Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP</i> . 2012;13(10):5177-5182	Endpunkte
55	Ramalingam S, Zaric B, Ceric T, Ciuleanu TE, Spicer JF, Bondarenko I, et al. <i>Galaxy-2 trial (NCT01798485): A randomized phase 3 study of ganetespib in combination with docetaxel versus docetaxel alone in patients with advanced lung adenocarcinoma</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
56	Rosell R, Moran T, Dols MAC, Domine M, Sanchez-Ronco MB, I. , Provencio M, et al. <i>The Spanish lung cancer group (SLCG) brca.1-rap80 expression customization (BREC) randomized phase iii trial of customized chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR; NCT00617656/gecp-brec)</i> . <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2013;8: S191.	Publikationstyp
57	Sequist L, Janne PA, Huber RM, Gray JE, Felip E, Perol M, et al. <i>SHERLOC: a phase 2 study of MM-121 plus with docetaxel versus docetaxel alone in patients with heregulin (HRG) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019;37.	Publikationstyp
58	Sugawara S, Takayama, K. , Sato A, Maemondo MT, S. , Sasada T, Kakuma T, Kishimoto J, et al. <i>Randomized phase II study of docetaxel plus personalized peptide vaccination versus docetaxel plus placebo for patients previously treated for advanced wild-type EGFR non-smallcell lung cancer</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
59	Sun J-M, Lee KH, Kim S-W, Lee DH, Min YJ, Yun HJ, et al. <i>Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial</i> . <i>Cancer</i> . 2012;118(24):6234-6242.	Endpunkte
60	Takayama K, Sugawara S, Saijo Y, Maemondo M, Sato A, Takamori S, et al. <i>Randomized Phase II Study of Docetaxel plus Personalized Peptide Vaccination versus Docetaxel plus Placebo for Patients with Previously Treated Advanced Wild Type EGFR Non-Small-Cell Lung Cancer</i> . <i>Journal of immunology research</i> ;2016:1745108.	Population
61	Vickers AD, Winfree KB, Cuyun Carter G, Kiiskinen U, Jen M-H, Stull D, et al. <i>Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis</i> . <i>BMC cancer</i> . 2019;19(1):353.	Population
62	Wu Y-L, Geater S, Mok T, Byrne K, Schuler MH, Sequist LV, et al. <i>Epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated adverse events (AEs) in patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFR M+) non-small cell lung cancer treated with afatinib</i> . <i>European journal of cancer</i> . 2013;49:S190.	Publikationstyp
63	Xiao Y-Y, Yuan D-M, Liu H-B, Lv T-F, Shi Y, Song Y, et al. <i>Chemotherapy plus Vandetanib or Chemotherapy Alone in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Four Randomised Controlled Trials</i> . <i>Clinical Oncology</i> . 2013;25(1):e7-e15.	Intervention
64	Yang J, Cheng Y, Zhao M, Zhou Q, Yan HH, Zhang L, et al. <i>A phase II trial comparing pemetrexed with gefitinib as the second-line treatment of nonsquamous NSCLC patients with wild-type EGFR (CTONG0806)</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2013;31(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
65	Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, Yamada K, Takahashi T, Yamamoto N, et al. <i>A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy</i> . <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2016; 99:186-193.	Intervention

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

66	Yoneshima Y, Nakanishi Y, Okamoto I, Morita S, Ando M, Miura S, et al. <i>Treatment Rationale and Design for J-AXEL: A Randomized Phase 3 Study Comparing Nab-Paclitaxel With Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer</i> . <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2017;18(1):100-103.	Population
67	Yu Y, Li A, Chen YM, Li Q, Ou Q, Lin D, et al. <i>Association of survival and blood-based genomic signature with atezolizumab for patients with second-line and third-line EGFR wildtype non-small cell lung cancer: pooled analysis of individual patient data from the POPLAR and OAK trials</i> . <i>Annals of Oncology</i> 30 (Supplement 9): 2019;30:ix107.	Publikationstyp
68	Yu Z, Cai X, Xu Z, He Z, Zhang J, Huang C, et al. <i>Apatinib plus Chemotherapy as a Second-Line Treatment in Unresectable Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial</i> . <i>Oncologist</i> . 2020;25(11):e1640-e1649.	Population
69	Zhang Z, Wang X, Xiao H, Wu D, Zhang D, Yu Q, et al. <i>Efficacy and Safety of Pemetrexed and Gefitinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis</i> . <i>Computational and Mathematical Methods in Medicine</i> . 2021;2021:5534823.	Endpunkte
70	Zhou C, Caglevic C, Zhou J, Wang B, Wang K, Ge J, et al. <i>KEYNOTE-033: phase 3 study of pembrolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28:x143.	Publikationstyp

Suche nach Publikationen zur Identifizierung der Störgrößen und kausalen Zusammenhänge der Confounderanalyse

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Aguiar-Bujanda D, Dueñas-Comino A, Saura-Grau S, Ros-Sanjuan L, Blanco-Sanchez MJ, Hernandez-Sosa M, et al. <i>Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in european patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors</i> . <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2018;41:755-760.	Studiendesign
2	Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, Han JY, Goldberg SB, Greystoke A, et al. <i>Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) associated with EGFRm advanced NSCLC: The AURA LM study</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 2019;30:ii48.	Störgrößen
3	Antoun S, Morel H, Souquet PJ, Surmont V, Planchard D, Bonnetain F, et al. <i>Staging of nutrition disorders in non-small-cell lung cancer patients: utility of skeletal muscle mass assessment</i> . <i>Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle</i> . 2019;10:782-793.	Störgrößen
4	Aramini B, Banchelli F, Bettelli S, Manfredini S, D'Amico R, Masciale V, et al. <i>Overall survival in patients with lung adenocarcinoma harboring "niche" mutations: An observational study</i> . <i>Oncotarget</i> . 2020;11:550-559.	Störgrößen
5	Bai Y, Chen X, Hou L, Qian J, Jiang T, Zhou C, et al. <i>PD-L1 expression and its effect on clinical outcomes of EGFRmutant NSCLC patients treated with EGFR-TKIs</i> . <i>Cancer Biology and Medicine</i> . 2018;15:434-442.	Studiendesign
6	Bai Y, Shen W, Zhang L, Yang Z, Xiong L, Tang H, et al. <i>Oestrogen receptor β5 and epidermal growth factor receptor synergistically promote lung cancer progression</i> . <i>Autoimmunity</i> . 2018;51:157-165.	Population
7	Balasubramanian SK, Sharma M, Venur VA, Schmitt P, Kotecha R, Chao ST, et al. <i>Impact of EGFR mutation and ALK rearrangement on the outcomes of non-small cell lung cancer patients with brain metastasis</i> . <i>Neuro-Oncology</i> . 2020;22:267-277.	Population
8	Beau-Faller M, Texier M, Blons H, Richard N, Escande F, Melaabi S, et al. <i>Clinical Relevance of EGFR- or KRAS-mutated Subclones in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Receiving Erlotinib in a French Prospective Cohort (IFCT ERMETIC2 Cohort - Part 2)</i> . <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2019;20:222-230.	Studiendesign

9	Bergqvist M, Christensen HN, Wiklund F, Bergström S. <i>Real world utilization of EGFR TKIs and prognostic factors for survival in NSCLC during 2010–2016 in Sweden: A nationwide observational study.</i> International Journal of Cancer. 2020;146:2510-2517.	Population
10	Bordi P, Del Re M, Minari R, Rofi E, Buti S, Restante G, et al. <i>From the beginning to resistance: Study of plasma monitoring and resistance mechanisms in a cohort of patients treated with osimertinib for advanced T790M-positive NSCLC.</i> Lung Cancer. 2019;131:78-85.	Studiendesign
11	Brahm CG, van Linde ME, Enting RH, Schuur M, Otten RHJ, Heymans MW, et al. <i>The current status of immune checkpoint inhibitors in neuro-oncology: A systematic review.</i> Cancers. 2020;12.	Population
12	Buder A, Hochmair MJ, Schwab S, Bundalo T, Schenk P, Errhalt P, et al. <i>Cell-Free Plasma DNA-Guided Treatment With Osimertinib in Patients With Advanced EGFR-Mutated NSCLC.</i> Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:821-830.	Studiendesign
13	Buentzel J, Heinz J, Bleckmann A, Bauer C, Röver C, Bohnenberger H, et al. <i>Sarcopenia as prognostic factor in lung cancer patients: A Systematic Review and Meta-analysis.</i> Anticancer Research. 2019;39:4603-4612.	Duplikate
14	Byeon S, Kim Y, Lim SW, Cho JH, Park S, Lee J, et al. <i>Clinical outcomes of EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small cell lung cancer in Korea.</i> Cancer Research and Treatment. 2019;51:623-631.	Studiendesign
15	Cao C, Wang D, Chung C, Tian D, Rimner A, Huang J, et al. <i>A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer.</i> Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019;157:362-373.e368.	Population
16	Cardona AF, Rojas L, Zatarain-Barrón ZL, Freitas HC, Granados ST, Castillo O, et al. <i>EGFR exon 20 insertion in lung adenocarcinomas among Hispanics (geno1.2-CLICaP).</i> Lung Cancer. 2018;125:265-272.	Studiendesign
17	Chambard L, Girard N, Ollier E, Rousseau JC, Duboeuf F, Carlier MC, et al. <i>Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers.</i> Bone. 2018;108:202-209.	Störgrößen
18	Chang H, Yang Y, Lee JS, Jheon SH, Kim YJ, Chung JH. <i>Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification Predicts Worse Outcome in Patients With Surgically Resected Nonadenocarcinoma Lung Cancer.</i> Clinical Lung Cancer. 2019;20:7-12.e11.	Studiendesign
19	Chang LC, Lim CK, Chang LY, Chen KY, Shih JY, Yu CJ. <i>Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: Mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors.</i> European Journal of Cancer. 2019;119:77-86.	Studiendesign
20	Chang WY, Wu YL, Su PL, Yang SC, Lin CC, Su WC. <i>The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis.</i> PLoS ONE. 2018;13.	Population
21	Chen D, Mao Y, Wen J, She Y, Zhu E, Zhu F, et al. <i>Tumor Spread Through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.</i> Annals of Thoracic Surgery. 2019;108:945-954.	Population
22	Chen HC, Tan ECH, Liao CH, Lin ZZ, Yang MC. <i>Development and validation of nomograms for predicting survival probability of patients with advanced adenocarcinoma in different EGFR mutation status.</i> PLoS ONE. 2019;14.	Population
23	Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Castilla-Martinez J, Zafra-Martin J, Kannemann A, Blanco J, et al. <i>Stereotactic ablative radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors reboots the immune response assisted by immunotherapy in metastatic lung cancer: A systematic review.</i> International Journal of Molecular Sciences. 2019;20.	Population
24	Choi BD, Shankar GM, Sivaganesan A, Van Beaver LA, Oh K, Shin JH. <i>Implication of biomarker mutations for predicting survival in patients with metastatic lung cancer to the spine.</i> Spine. 2018;43:E1274-E1280.	Population

25	Cortellini A, Buti S, Agostinelli V, Bersanelli M. <i>A systematic review on the emerging association between the occurrence of immune-related adverse events and clinical outcomes with checkpoint inhibitors in advanced cancer patients.</i> <i>Seminars in Oncology.</i> 2019;46:362-371.	Population
26	Datar I, Sanmamed MF, Wang J, Henick BS, Choi J, Badri T, et al. <i>Expression analysis and significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in human non-small cell lung cancer using spatially resolved and multiparametric single-cell analysis.</i> <i>Clinical Cancer Research.</i> 2019;25:4663-4673.	Population
27	Deng HY, Hou L, Zha P, Huang KL, Peng L. <i>Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell lung cancer after surgical resection: A comprehensive systematic review and meta-analysis.</i> <i>European Journal of Surgical Oncology.</i> 2019;45:728-735.	Population
28	Ding PN, Becker TM, Bray VJ, Chua W, Ma YF, Lynch D, et al. <i>The predictive and prognostic significance of liquid biopsy in advanced epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer: A prospective study.</i> <i>Lung Cancer.</i> 2019;134:187-193.	Störgrößen
29	Ding X, Li L, Tang C, Meng C, Xu W, Wei X, et al. <i>Cytoplasmic expression of estrogen receptor β may predict poor outcome of EGFR-TKI therapy in metastatic lung adenocarcinoma.</i> <i>Oncology Letters.</i> 2018;16:2382-2390.	Population
30	Dong K, Liang W, Zhao S, Guo M, He Q, Li C, et al. <i>EGFR-TKI plus brain radiotherapy versus EGFR-TKI alone in the management of EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastases.</i> <i>Translational Lung Cancer Research.</i> 2019;8:268-279.	Studiendesign
31	Elder JB, Nahed BV, Linskey ME, Olson JJ. <i>Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Emerging and Investigational Therapies for the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors.</i> <i>Clinical Neurosurgery.</i> 2019;84:E201-E203.	Population
32	Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. <i>Non-small cell lung cancer, version 1.2020: Featured updates to the NCCN guidelines.</i> <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.</i> 2019;17:1464-1472.	Population
33	Fang YH, Yang YH, Hsieh MJ, Hung MS, Lin YC. <i>Concurrent proton-pump inhibitors increase risk of death for lung cancer patients receiving 1st-line gefitinib treatment—a nationwide population-based study.</i> <i>Cancer Management and Research.</i> 2019;11:8539-8546.	Population
34	Flippot R, Biondani P, Auclin E, Xiao D, Hendriks L, Le Rhun E, et al. <i>Activity of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in NSCLC With Refractory Leptomeningeal Metastases.</i> <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2019;14:1400-1407.	Studiendesign
35	Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. <i>Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study.</i> <i>Lung Cancer.</i> 2018;119:14-20.	Population
36	Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, Chiari R, Soto Parra H, Cascinu S, et al. <i>Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients.</i> <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2018;13:1146-1155.	Studiendesign
37	Gijtenbeek RGP, Damhuis RAM, Groen HJM, van der Wekken AJ, van Geffen WH. <i>Nationwide Real-world Cohort Study of First-line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Epidermal Growth Factor Receptor-mutated Non-small-cell Lung Cancer.</i> <i>Clinical Lung Cancer.</i> 2020.	Population
38	Gómez XE, Soto A, Gómez MA. <i>Survival and prognostic factors in non-small cell lung cancer patients with mutation of the EGFR gene treated with tyrosine kinase inhibitors in a peruvian hospital.</i> <i>American Journal of Cancer Research.</i> 2019;9:1009-1016.	Studiendesign
39	He C, He Y, Luo H, Zhang M, Wu J, He X, et al. <i>Cytoplasmic ERβ1 expression is associated with survival of patients with stage IV lung adenocarcinoma and an EGFR mutation at exon 21 L858r subsequent to treatment with EGFR-TKIs.</i> <i>Oncology Letters.</i> 2019;18:792-803.	Studiendesign
40	He ZY, Li MF, Lin JH, Lin D, Lin RJ. <i>Comparing the efficacy of concurrent EGFR-TKI and whole-brain radiotherapy vs EGFR-TKI alone as a first-line therapy for advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with brain metastases: A retrospective cohort study.</i> <i>Cancer Management and Research.</i> 2019;11:2129-2138.	Studiendesign

41	Helminen O, Valo J, Andersen H, Lautamäki A, Vuohelainen V, Sihvo E. <i>Real-world guideline-based treatment of lung cancer improves short- and long-term outcomes and resection rate: A population-based study.</i> Lung Cancer. 2020;140:1-7.	Population
42	Ho GF, Chai CS, Alip A, Wahid MIA, Abdullah MM, Foo YC, et al. <i>Real-world experience of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC: A multicenter observational study.</i> BMC Cancer. 2019;19.	Störgrößen
43	Hojbjerg JA, Ebert EBF, Clement MS, Winther-Larsen A, Meldgaard P, Sorensen B. <i>Circulating miR-30b and miR-30c predict erlotinib response in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients.</i> Lung Cancer. 2019;135:92-96.	Studiendesign
44	Hu H, Zhou Y, Zhang M, Ding R. <i>Prognostic value of RASSF1A methylation status in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: A meta-analysis of prospective studies.</i> Biomarkers. 2019;24:207-216.	Studiendesign
45	Hu X, Yang D, Li Y, Li L, Wang Y, Chen P, et al. <i>Prevalence and clinical significance of pathogenic germline BRCA.1/2 mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients.</i> Cancer Biology and Medicine. 2019;16:556-564.	Studiendesign
46	Huang Y, Chow KKH, Aredo JV, Padda SK, Han SS, Kakusa BW, et al. <i>Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status Confers Survival Benefit in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection of Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study.</i> World Neurosurgery. 2019;125:e487-e496.	Studiendesign
47	Hung MS, Chuang MC, Chen YC, Lee CP, Yang TM, Chen PC, et al. <i>Metformin Prolongs Survival in Type 2 Diabetes Lung Cancer Patients With EGFR-TKIs.</i> Integrative Cancer Therapies. 2019;18.	Population
48	Hung MS, Lung JH, Lin YC, Fang YH, Huang SY, Jiang YY, et al. <i>Comparative analysis of two methods for the detection of EGFR mutations in plasma circulating tumor DNA from lung adenocarcinoma patients.</i> Cancers. 2019;11.	Störgrößen
49	Imai H, Yamada Y, Sugiyama T, Minemura H, Kaira K, Kanazawa K, et al. <i>Clinical Impact of Post-Progression Survival on Overall Survival in Elderly Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Sensitive EGFR Mutations Treated with First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors.</i> Chemotherapy. 2018;63:181-189.	Studiendesign
50	Indini A, Petrelli F, Tomasello G, Rijavec E, Facciorusso A, Grossi F, et al. <i>Impact of use of gastric-acid suppressants and oral anti-cancer agents on survival outcomes: A systematic review and meta-analysis.</i> Cancers. 2020;12.	Studiendesign
51	Ito K, Murotani K, Kubo A, Kunii E, Taniguchi H, Shindo J, et al. <i>Comparative analysis of overall survival using propensity score between first- and second-generation EGFR-TKI: Real world data of 1354 patients with EGFR mutant NSCLC.</i> Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29:viii526-viii527.	Studiendesign
52	Ito M, Miyata Y, Kushitani K, Yoshiya T, Kai Y, Tsutani Y, et al. <i>Increased risk of recurrence in resected EGFR-positive pN0M0 invasive lung adenocarcinoma.</i> Thoracic Cancer. 2018;9:1594-1602.	Population
53	Jia J, Huang B, Zhuang Z, Chen S. <i>Circulating tumor DNA as prognostic markers for late stage NSCLC with bone metastasis.</i> International Journal of Biological Markers. 2018;33:222-230.	Störgrößen
54	Jiang H, Zhu M, Li Y, Li Q. <i>Association between egfr exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line egfr-tyki treatment in patients with non-small cell lung cancer.</i> Molecular and Clinical Oncology. 2019;11:301-308.	Studiendesign
55	Jiang T, Chu Q, Wang H, Zhou F, Gao G, Chen X, et al. <i>EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases.</i> International Journal of Cancer. 2019;144:2605-2612.	Studiendesign
56	Jiang Y, Zhang J, Huang J, Xu B, Li N, Cao L, et al. <i>Erlotinib versus gefitinib for brain metastases in Asian patients with exon 19 EGFR-mutant lung adenocarcinoma: A retrospective, multicenter study.</i> BMC Pulmonary Medicine. 2018;18.	Störgrößen

57	Jouinot A, Ulmann G, Vazeille C, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Arrondeau J, et al. <i>Hypermetabolism is an independent prognostic factor of survival in metastatic non-small cell lung cancer patients</i> . Clinical Nutrition. 2020;39:1893-1899.	Störgrößen
58	Kainis I, Syrigos N, Kopitopoulou A, Gkiozos I, Filiou E, Nikolaou V, et al. <i>Erlotinib-associated rash in advanced non-small cell lung cancer: Relation to clinicopathological characteristics, treatment response, and survival</i> . Oncology Research. 2018;26:59-69.	Störgrößen
59	Karachaliou N, Cardona AF, Bracht JWP, Aldeguer E, Drozdowskyj A, Fernandez-Bruno M, et al. <i>Integrin-linked kinase (ILK) and src homology 2 domain-containing phosphatase 2 (SHP2): Novel targets in EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> . EBioMedicine. 2019;39:207-214.	Studiendesign
60	Karachaliou N, Chaib I, Cardona AF, Berenguer J, Bracht JWP, Yang J, et al. <i>Common Co-activation of AXL and CDCP1 in EGFR-mutation-positive Non-smallcell Lung Cancer Associated With Poor Prognosis</i> . EBioMedicine. 2018;29:112-127.	Studiendesign
61	Kate S, Chougule A, Joshi A, Noronha V, Patil V, Dusane R, et al. <i>Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: A single center retrospective analysis</i> . Lung Cancer: Targets and Therapy. 2019;10:1-10.	Studiendesign
62	Kato Y, Hosomi Y, Watanabe K, Yomota M, Kawai S, Okuma Y, et al. <i>Impact of clinical features on the efficacy of osimertinib therapy in patients with T790M-positive non-small cell lung cancer and acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors</i> . Journal of Thoracic Disease. 2019;11:2350-2360.	Studiendesign
63	Kerr KM, Thunnissen E, Dafni U, Finn SP, Bubendorf L, Soltermann A, et al. <i>A retrospective cohort study of PD-L1 prevalence, molecular associations and clinical outcomes in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project</i> . Lung Cancer. 2019;131:95-103.	Population
64	Kim EY, Lee SH, Kim A, Kim T, Chang YS. <i>Tumor clonal status predicts clinical outcomes of lung adenocarcinoma with EGFR-TKI sensitizing mutation</i> . Journal of Cancer. 2019;10:5549-5556.	Störgrößen
65	Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Czyżewicz G, Bryl M, Wrona A, Dziadziuszko R, et al. <i>Effectiveness of osimertinib in patients with lung adenocarcinoma in clinical practice - the Expanded Drug Access Program in Poland</i> . Advances in respiratory medicine. 2020;88:189-196.	Studiendesign
66	Kriegsmann M, Harms A, Kazdal D, Fischer S, Stenzinger A, Leichsenring J, et al. <i>Analysis of the proliferative activity in lung adenocarcinomas with specific driver mutations</i> . Pathology Research and Practice. 2018;214:408-416.	Studiendesign
67	Kwon BS, Cho YH, Yoon SK, Lee DH, Kim SW, Kwon DH, et al. <i>Impact of clinicopathologic features on leptomeningeal metastasis from lung adenocarcinoma and treatment efficacy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor</i> . Thoracic Cancer. 2020;11:436-442.	Studiendesign
68	Leal TA, Argento AC, Bhadra K, Hogarth DK, Grigorieva J, Hartfield RM, et al. <i>Prognostic performance of proteomic testing in advanced non-small cell lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis</i> . Current Medical Research and Opinion. 2020:1-9.	Studiendesign
69	Leal TA, Argento AC, Bhadra K, Hogarth DK, Grigorieva J, Hartfield RM, et al. <i>Prognostic performance of proteomic testing in advanced non-small cell lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis</i> . Current Medical Research and Opinion. 2020:1-9.	Duplikate
70	Lee CC, Hsu SPC, Lin CJ, Wu HM, Chen YW, Luo YH, et al. <i>Epidermal growth factor receptor mutations: association with favorable local tumor control following Gamma Knife radiosurgery in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases</i> . Journal of neurosurgery. 2019:1-8.	Störgrößen
71	Lewis R, Hendry M, Din N, Stanciu MA, Nafees S, Hendry A, et al. <i>Pragmatic methods for reviewing exceptionally large bodies of evidence: Systematic mapping review and overview of systematic reviews using lung cancer survival as an exemplar</i> . Systematic Reviews. 2019;8.	Studiendesign

72	Li C, Zhang B, Guo J, Hu F, Nie W, Zheng X, et al. <i>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)–Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Combined with Chemotherapy Delay Brain Metastasis in Patients with EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma</i> . Targeted Oncology. 2019;14:423-431.	Population
73	Li CL, Hsia TC, Li CH, Chen KJ, Yang YH, Yang ST. <i>Adjunctive Traditional Chinese Medicine Improves Survival in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma Treated With First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): A Nationwide, Population-Based Cohort Study</i> . Integrative Cancer Therapies. 2019;18.	Studiendesign
74	Li MW, Gao L, Dang YW, Li P, Li ZY, Chen G, et al. <i>Protective potential of miR-146a-5p and its underlying molecular mechanism in diverse cancers: A comprehensive meta-analysis and bioinformatics analysis</i> . Cancer Cell International. 2019;19.	Studiendesign
75	Li N, Liu Y, Duan J, Yang B, Bai H, Sun R, et al. <i>Prognostic significance of molecular characteristics of cerebrospinal fluid for non-small cell lung cancer patients with leptomeningeal metastasis</i> . Thoracic Cancer. 2019;10:1673-1682.	Studiendesign
76	Li WY, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Han Y, et al. <i>The role of EGFR mutation as a prognostic factor in survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis</i> . BMC Cancer. 2019;19.	Studiendesign
77	Li XL, Yao ZH, Wan YY, Mou XY, Ni YH, Sun EL, et al. <i>Prognostic impact of prognostic nutritional index in advanced (Stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer patients</i> . Neoplasma. 2019;66:971-977.	Population
78	Li ZX, Zhao W, Sun Q, Tang MS, Xia QJ, Dong MS. <i>Efficacy of osimertinib for the treatment of previously EGFR TKI treated NSCLC patients: a meta-analysis</i> . Clinical and Translational Oncology. 2020;22:892-899.	Studiendesign
79	Lin H, Lu Y, Lin L, Meng K, Fan J. <i>Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer?: A meta-analysis</i> . Medicine. 2019;98:e14837.	Population
80	López-Ríos F, Paz-Ares L, Sanz J, Isla D, Pijuan L, Felip E, et al. <i>Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology</i> . Revista Espanola de Patologia. 2020;53:167-181.	Studiendesign
81	Lu D, Wang Z, Liu X, Feng S, Dong X, Shi X, et al. <i>Differential effects of adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with different stages of non-small-cell lung cancer after radical resection: An updated meta-analysis</i> . Cancer Management and Research. 2019;11:2677-2690.	Studiendesign
82	Ma G, Deng Y, Chen W, Liu Z, Ai C, Li X, et al. <i>The Prognostic Role of MET Protein Expression Among Surgically Resected Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis</i> . Frontiers in Oncology. 2019;9.	Population
83	Manrique MCA, Martínez JM, González JG, Afonso FJA, Quintela ML, Núñez NF, et al. <i>Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: A Galician lung cancer group clinical experience</i> . Translational Lung Cancer Research. 2018;7:404-415.	Population
84	Meng Y, Liu YL, Li K, Fu T. <i>Prognostic value of long non-coding RNA breast cancer anti-estrogen resistance 4 in human cancers: A meta-analysis</i> . Medicine. 2019;98:e15793.	Population
85	Mitsuya K, Nakasu Y, Hayashi N, Deguchi S, Takahashi T, Murakami H, et al. <i>Palliative cerebrospinal fluid shunting for leptomeningeal metastasis-related hydrocephalus in patients with lung adenocarcinoma: A single-center retrospective study</i> . PLoS ONE. 2019;14.	Störgrößen
86	Moran T, Taus A, Arriola E, Aguado C, Dómine M, Rueda AG, et al. <i>Clinical Activity of Afatinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Spanish Retrospective Multicenter Study</i> . Clinical Lung Cancer. 2020.	Studiendesign
87	Mu Y, Hao X, Yang K, Ma D, Wang S, Xu Z, et al. <i>Clinical Modality of Resistance and Subsequent Management of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Failing Treatment with Osimertinib</i> . Targeted Oncology. 2019;14:335-342.	Studiendesign

88	Nadler E, Espirito JL, Pavilack M, Baidoo B, Fernandes A. <i>Real-world disease burden and outcomes of brain metastases in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer.</i> Future oncology (London, England). 2020;16:1575-1584.	Population
89	Nguyen Ho L, Le TV. <i>Model for predicting EGFR mutation status in lung cancer.</i> Breathe. 2019;15:340-342.	Endpunkte
90	Nguyen PA, Chang CC, Galvin CJ, Wang YC, An SY, Huang CW, et al. <i>Statins use and its impact in EGFR-TKIs resistance to prolong the survival of lung cancer patients: A Cancer registry cohort study in Taiwan.</i> Cancer Science. 2020;111:2965-2973.	Population
91	Ni Z, Zhang L, Zheng J, Su X, Zhang S. <i>Glycodelin as a biomarker of advanced lung adenocarcinoma brain metastases in patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors.</i> Cancer Management and Research. 2019;11:9421-9425.	Studiendesign
92	O'Kane GM, Su J, Tse BC, Tam V, Tse T, Lu L, et al. <i>The Impact of Brain Metastases and Associated Neurocognitive Aspects on Health Utility Scores in EGFR Mutated and ALK Rearranged NSCLC: A Real World Evidence Analysis.</i> Oncologist. 2019;24:e501-e509.	Störgrößen
93	Omori M, Okuma Y, Hakozaki T, Hosomi Y. <i>Statins improve survival in patients previously treated with nivolumab for advanced non-small cell lung cancer: An observational study.</i> Molecular and Clinical Oncology. 2019;10:137-143.	Störgrößen
94	Park JY, Jang SH, Kim HI, Kim JH, Park S, Hwang YI, et al. <i>Thyroid transcription factor-1 as a prognostic indicator for stage IV lung adenocarcinoma with and without EGFR-sensitizing mutations.</i> BMC Cancer. 2019;19.	Störgrößen
95	Passaro A, Prelaj A, Bonanno L, Tiseo M, Tuzi A, Proto C, et al. <i>Activity of EGFR TKIs in Caucasian Patients With NSCLC Harboring Potentially Sensitive Uncommon EGFR Mutations.</i> Clinical Lung Cancer. 2019;20:e186-e194.	Studiendesign
96	Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al. <i>Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.</i> Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;148.	Endpunkte
97	Pilotto S, Rossi A, Vavalà T, Follador A, Tiseo M, Galetta D, et al. <i>Outcomes of First-Generation EGFR-TKIs Against Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Post Hoc Analysis of the BE-POSITIVE Study.</i> Clinical Lung Cancer. 2018;19:93-104.	Studiendesign
98	Pyo JS, Kim JH. <i>Clinicopathological Significance of Micropapillary Pattern in Lung Adenocarcinoma.</i> Pathology and Oncology Research. 2018;24:547-555.	Studiendesign
99	Qin Q, Peng B, Li B. <i>The impact of epidermal growth factor receptor mutations on the efficacy of definitive chemoradiotherapy in patients with locally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</i> Expert Review of Anticancer Therapy. 2019;19:533-539.	Studiendesign
100	Qin Q, Peng B, Li B. <i>The impact of epidermal growth factor receptor mutations on the efficacy of definitive chemoradiotherapy in patients with locally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</i> Expert Review of Anticancer Therapy. 2019;19:533-539.	Störgrößen
101	Rao S, Ye L, Min L, Zhao G, Chen Y, Huang Y, et al. <i>Meta-analysis of segmentectomy versus lobectomy for radiologically pure solid or solid-dominant stage IA non-small cell lung cancer.</i> Journal of cardiothoracic surgery. 2019;14:197.	Population
102	Rivalland G, Mitchell P, Murone C, Asadi K, Morey AL, Starmans M, et al. <i>Mesenchyme to epithelial transition protein expression, gene copy number and clinical outcome in a large non-small cell lung cancer surgical cohort.</i> Translational Lung Cancer Research. 2019;8:167-175.	Population
103	Robold T, Neumeier J, Ried M, Neu R, Sziklavari Z, Grosser C, et al. <i>Surgical Treatment of Lung Cancer: How Has the Introduction of the 8th Edition of the TNM Classification Affected Guideline-Based Therapy?</i> Zentralblatt für Chirurgie. 2020.	Studiendesign

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

104	Roeper J, Lueers AC, Falk M, Schatz S, Tiemann M, Wessler C, et al. <i>Risk of not receiving second-line therapy is high in EGFR mt+ patients: Real-world data of certified lung cancer centers on treatment sequence in EGFR mt+ patients.</i> Annals of Oncology. 2019;30:ii48.	Studiendesign
105	Rossi S, Toschi L, Finocchiaro G, Di Noia V, Bonomi M, Cerchiaro E, et al. <i>Impact of Exon 19 Deletion Subtypes in EGFR-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors.</i> Clinical Lung Cancer. 2019;20:82-87.	Studiendesign
106	Rouviere D, Veillon R, Chaltiel L, Simonneau Y, Filleron T, Milia J, et al. <i>Management of non-small cell lung cancer patients harboring activating mutations and CNS progression.</i> Revue des Maladies Respiratoires. 2019;36:583-590.	Sprache
107	Roy-Chowdhuri S. <i>A new guideline from the College of American Pathologists to improve the adequacy of thoracic small specimens for ancillary studies.</i> Cancer Cytopathology. 2020.	Population
108	Ruiz-Patiño A, Castro CD, Ricaurte LM, Cardona AF, Rojas L, Zatarain-Barrón ZL, et al. <i>EGFR Amplification and Sensitizing Mutations Correlate with Survival in Lung Adenocarcinoma Patients Treated with Erlotinib (MutP-CLICaP).</i> Targeted Oncology. 2018;13:621-629.	Studiendesign
109	Sadoyama S, Sekine A, Satoh H, Iwasawa T, Kato T, Ikeda S, et al. <i>Isolated Brain Metastases as the First Relapse After the Curative Surgical Resection in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With an EGFR Mutation.</i> Clinical Lung Cancer. 2018;19:e29-e36.	Studiendesign
110	Sağınç H, Baltalarlı PB. <i>Analysis of survival of the patients with brain metastases from lung cancer according to treatment modalities and prognostic indexes.</i> Turk Onkoloji Dergisi. 2020;35:15-25.	Störgrößen
111	Saida Y, Watanabe S, Abe T, Shoji S, Nozaki K, Ichikawa K, et al. <i>Efficacy of EGFR-TKIs with or without upfront brain radiotherapy for EGFR-mutant NSCLC patients with central nervous system metastases.</i> Thoracic Cancer. 2019;10:2106-2116.	Studiendesign
112	Salvador-Coloma C, Lorente D, Palanca S, Simarro J, Mancheño N, Sandoval J, et al. <i>Early radiological response as predictor of overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor mutations.</i> Journal of Thoracic Disease. 2018;10:1386-1393.	Studiendesign
113	Santaballa A, Pinto Á, Balanyà RP, Ramírez Merino N, Martín IR, Grau SS, et al. <i>SEOM clinical guideline for secondary prevention (2019).</i> Clinical and Translational Oncology. 2020;22:187-192.	Population
114	Saruwatari K, Ikeda T, Saeki S, Shingu N, Imamura K, Komatu T, et al. <i>Upfront cranial radiotherapy followed by erlotinib positively affects clinical outcomes of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer with brain metastases.</i> Anticancer Research. 2019;39:923-931.	Studiendesign
115	Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Detterbeck FC, et al. <i>Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline.</i> Journal of Clinical Oncology. 2020;38:753-766.	Population
116	Schwartzberg L, Korytowsky B, Penrod JR, Zhang Y, Le TK, Batenchuk C, et al. <i>Real-World Clinical Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Chemotherapy.</i> Clinical Lung Cancer. 2019;20:287-296.e284.	Störgrößen
117	Shao C, Yang F, Qin Z, Jing X, Shu Y, Shen H. <i>The value of miR-155 as a biomarker for the diagnosis and prognosis of lung cancer: a systematic review with meta-analysis.</i> BMC Cancer. 2019;19.	Studiendesign
118	Sharma D, Slevin F, Clarke K, Franks K, Snee M, Jain P. <i>Regional retrospective analysis of outcomes of EGFR mutated non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in West Yorkshire.</i> Annals of Oncology. 2019;30:ii49.	Studiendesign
119	Sherman JH, Lo SS, Harrod T, Hdeib A, Li Y, Ryken T, et al. <i>Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Chemotherapy in the Management of Adults with Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors.</i> Clinical Neurosurgery. 2019;84:E175-E177.	Population

120	Shi Q, Guan M, Wang Y, Xu C, Tang L, Fu W, et al. <i>Survival analysis of patients with advanced non-small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment: A multi-center retrospective study.</i> Thoracic Cancer. 2018;9:278-283.	Population
121	Shi Y, Yang J, Yao N, Shao M, Ding W, Jiang W, et al. <i>Factors affecting the survival of patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: A meta-analysis.</i> Canadian Respiratory Journal. 2019;2019.	Studiendesign
122	Shinchi Y, Komohara Y, Yonemitsu K, Sato K, Ohnishi K, Saito Y, et al. <i>Accurate expression of PD-L1/L2 in lung adenocarcinoma cells: A retrospective study by double immunohistochemistry.</i> Cancer Science. 2019;110:2711-2721.	Störgrößen
123	Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. <i>Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline.</i> Practical Radiation Oncology. 2020;10:158-173.	Population
124	Sit D, Raissi T, Giuliani M, Lee P, Shaverdian N, Walker-Dilks C, et al. <i>Use of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet to lymphocyte ratio (PLR) for prognostication of patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT): a systematic review.</i> Journal of Radiation Oncology. 2019;8:13-21.	Studiendesign
125	Sun L, Zhou H, Yang Y, Chen J, Wang Y, She M, et al. <i>Meta-analysis of diagnostic and prognostic value of miR-126 in non-small cell lung cancer.</i> Bioscience Reports. 2020;40.	Population
126	Tamiya A, Koh Y, Isa SI, Kubo A, Ando M, Saka H, et al. <i>Impact of somatic mutations on prognosis in resected non-small-cell lung cancer: The Japan Molecular Epidemiology for lung cancer study.</i> Cancer Medicine. 2020;9:2343-2351.	Störgrößen
127	Tan L, Alexander M, Officer A, MacManus M, Mileshkin L, Jennens R, et al. <i>Survival difference according to mutation status in a prospective cohort study of Australian patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma.</i> Internal Medicine Journal. 2018;48:37-44.	Störgrößen
128	Tanaka H, Taima K, Itoga M, Ishioka Y, Baba K, Shiratori T, et al. <i>Real-world study of afatinib in first-line or re-challenge settings for patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer.</i> Medical Oncology. 2019;36.	Störgrößen
129	Tang M, Li L, Zhang P, Wu X, Wang H. <i>The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Overall Survival in Geriatric Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma.</i> Nutrition and Cancer. 2020.	Studiendesign
130	Thottian AGF, Babu GK, Dasappa L, Jacob LA, Babu SM, Lokesh KN, et al. <i>Evaluation of safety and efficacy of minocycline combined with tyrosine kinase inhibitors in patients of EGFR mutated metastatic lung cancer.</i> Annals of Oncology. 2019;30:ii76.	Studiendesign
131	Tsai MJ, Hung JY, Lee MH, Kuo CY, Tsai YC, Tsai YM, et al. <i>Better progression-free survival in elderly patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring uncommon epidermal growth factor receptor mutations treated with the first-line tyrosine kinase inhibitors.</i> Cancers. 2018;10.	Studiendesign
132	Tseng LC, Chen KH, Wang CL, Weng LC. <i>Effects of tyrosine kinase inhibitor therapy on skin toxicity and skin-related quality of life in patients with lung cancer: An observational study.</i> Medicine. 2020;99:e20510.	Population
133	Tsui DWY, Murtaza M, Wong ASC, Rueda OM, Smith CG, Chandrananda D, et al. <i>Dynamics of multiple resistance mechanisms in plasma DNA during EGFR-targeted therapies in non-small cell lung cancer.</i> EMBO Molecular Medicine. 2018;10.	Studiendesign
134	Viani GA, Arruda CV, De Fendi LI. <i>Effectiveness and Safety of Reirradiation With Stereotactic Ablative Radiotherapy of Lung Cancer After a First Course of Thoracic Radiation: A Meta-analysis.</i> American journal of clinical oncology. 2020;43:575-581.	Population
135	Wang C, Lu X, Lyu Z, Bi N, Wang L. <i>Comparison of up-front radiotherapy and TKI with TKI alone for NSCLC with brain metastases and EGFR mutation: A meta-analysis.</i> Lung Cancer. 2018;122:94-99.	Studiendesign

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

136	Wang C, Lu X, Zhou Z, Wang J, Hui Z, Liang J, et al. <i>The efficacy of upfront intracranial radiation with TKI compared to TKI alone in the NSCLC patients harboring EGFR mutation and brain metastases.</i> Journal of Cancer. 2019;10:1985-1990.	Studiendesign
137	Wang F, Zhao N, Gao G, Deng HB, Wang ZH, Deng LL, et al. <i>Prognostic value of TP53 co-mutation status combined with EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma.</i> Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2020.	Studiendesign
138	Wang JL, Fang CL, Tzeng YT, Hsu HL, Lin SE, Yu MC, et al. <i>Prognostic value of localization of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma.</i> Journal of Biomedical Science. 2018;25.	Studiendesign
139	Wang M, Li P, Wan R, Liu X. <i>Integrated analysis of the prognostic value of TP53 dependent etoposide-induced gene 24 in non-small cell lung cancer.</i> Biomedicine and Pharmacotherapy. 2019;112.	Störgrößen
140	Wang S, Chen H, Zhong J, Qin H, Bai H, Zhao J, et al. <i>Comparative study of EGFR mutations detected in malignant pleural effusion, plasma and tumor tissue in patients with adenocarcinoma of the lung.</i> Lung Cancer. 2019;135:116-122.	Studiendesign
141	Wang S, Yan B, Zhang Y, Xu J, Qiao R, Dong Y, et al. <i>Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation.</i> International Journal of Cancer. 2019;144:2880-2886.	Studiendesign
142	Wang Y, Lu Y, Li J, Wu Y, Che G. <i>The association of melanoma-associated antigen-A gene expression with clinicopathological characteristics and prognosis in resected non-small-cell lung cancer: A meta-analysis.</i> Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2019;29:855-860.	Studiendesign
143	Wang Y, Wei Y, Ma X, Ma X, Gong P. <i>Association between advanced NSCLC T790M EGFR-TKI secondary resistance and prognosis A observational study.</i> Medicine (United States). 2018;97.	Studiendesign
144	Wang Y, Wu Y, Li J, Li J, Che G. <i>Clinicopathological and prognostic significance of thyroid transcription factor-1 expression in small cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis.</i> Pathology Research and Practice. 2019;215.	Population
145	Wang Z, Li M, Teng F, Kong L, Yu J. <i>Primary tumor location is an important predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma.</i> Cancer Management and Research. 2019;11:2269-2280.	Störgrößen
146	Wen P, Wang TF, Li M, Yu Y, Zhou YL, Wu CL. <i>Meta-analysis of prophylactic cranial irradiation or not in treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: The dilemma remains.</i> Cancer/Radiotherapie. 2020;24:44-52.	Population
147	Winther-Larsen A, Fynboe Ebert EB, Meldgaard P, Sorensen BS. <i>EGFR Gene Polymorphism Predicts Improved Outcome in Patients With EGFR Mutation-positive Non-small cell Lung Cancer Treated With Erlotinib.</i> Clinical Lung Cancer. 2019;20:161-166.e161.	Studiendesign
148	Wrona A, Dziadziuszko R, Jassem J. <i>Management of brain metastases in non-small cell lung cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors.</i> Cancer Treatment Reviews. 2018;71:59-67.	Studiendesign
149	Wu CC, Rau KM, Lee WC, Hsieh MC, Liu JS, Chen YY, et al. <i>Presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) impair survival in lung cancer patients receiving epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI): A nationwide, population-based cohort study.</i> Journal of Clinical Medicine. 2019;8.	Population
150	Wu M, Tong X, Wang D, Wang L, Fan H. <i>Soluble intercellular cell adhesion molecule-1 in lung cancer: A meta-analysis.</i> Pathology Research and Practice. 2020;216.	Studiendesign
151	Wu SG, Liu YN, Yu CJ, Yang JCH, Shih JY. <i>Driver mutations of young lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion.</i> Genes Chromosomes and Cancer. 2018;57:513-521.	Störgrößen
152	Wu YL, Zhao Q, Deng L, Zhang Y, Zhou XJ, Li YY, et al. <i>Leptomeningeal metastasis after effective first-generation EGFR TKI treatment of advanced non-small cell lung cancer.</i> Lung Cancer. 2019;127:1-5.	Studiendesign

153	Xia J, Li H, Ji Y, Mi C, Chen G, Li P, et al. <i>Clinicopathologic characteristics and EGFR mutations in lung cancer patients aged below 45 years</i> . <i>Current Problems in Cancer</i> . 2019;43:363-370.	Störgrößen
154	Xiao W, Zhong Y, Wu L, Yang D, Ye S, Zhang M. <i>Prognostic value of microRNAs in lung cancer: A systematic review and meta-analysis</i> . <i>Molecular and Clinical Oncology</i> . 2019;10:67-77.	Studiendesign
155	Xie L, Nagpal S, Wakelee HA, Li G, Soltys SG, Neal JW. <i>Osimertinib for EGFR-Mutant Lung Cancer with Brain Metastases: Results from a Single-Center Retrospective Study</i> . <i>Oncologist</i> . 2019;24:836-843.	Störgrößen
156	Xu K, Liu T, Zhang J, Zhou Y, Yang F, Ren T. <i>The efficacy and toxicity of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis</i> . <i>International Journal of Clinical Oncology</i> . 2020.	Sprache
157	Xu Y, Zheng M, Wang N, Wang R. <i>Comprehensive study of surgical treated lung adenocarcinoma with ground glass nodule component</i> . <i>Medical Science Monitor</i> . 2019;25:8492-8498.	Störgrößen
158	Yamaguchi O, Kaira K, Mouri A, Shiono A, Hashimoto K, Miura Y, et al. <i>Re-challenge of afatinib after 1st generation EGFR-TKI failure in patients with previously treated non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation</i> . <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 2019;83:817-825.	Studiendesign
159	Yamamoto N, Mera T, Märten A, Hochmair MJ. <i>Observational Study of Sequential Afatinib and Osimertinib in EGFR Mutation-Positive NSCLC: Patients Treated with a 40-mg Starting Dose of Afatinib</i> . <i>Advances in Therapy</i> . 2020;37:759-769.	Störgrößen
160	Yan W, Jing W, An N, Tian Y, Guo D, Kong L, et al. <i>The clinical characteristic and prognostic factors of leptomeningeal metastasis in patients with non-small-cell lung cancer-a retrospective study from one single cancer institute</i> . <i>Cancer Medicine</i> . 2019;8:2769-2776.	Störgrößen
161	Yan W, Liu Y, Li J, Han A, Kong L, Yu J, et al. <i>Whole brain radiation therapy does not improve the overall survival of EGFR-mutant NSCLC patients with leptomeningeal metastasis</i> . <i>Radiation Oncology</i> . 2019;14.	Studiendesign
162	Yan X, Wang H, Li P, Zhang G, Zhang M, Yang J, et al. <i>Efficacy of first-line treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) alone or in combination with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with low-abundance mutation</i> . <i>Lung Cancer</i> . 2019;128:6-12.	Studiendesign
163	Yang Q, Deng H, Xia H, Xu M, Pan G, Mao J, et al. <i>High NF-E2-related factor 2 expression predicts poor prognosis in patients with lung cancer: a meta-analysis of cohort studies</i> . <i>Free Radical Research</i> . 2019.	Studiendesign
164	Yang Q, Deng H, Xia H, Xu M, Pan G, Mao J, et al. <i>High NF-E2-related factor 2 expression predicts poor prognosis in patients with lung cancer: a meta-analysis of cohort studies</i> . <i>Free Radical Research</i> . 2019.	Studiendesign
165	Yang S, Song Z, Cheng G. <i>Genomic alterations and survival in young patients aged under 40 years with completely resected non-small cell lung cancer</i> . <i>Annals of Translational Medicine</i> . 2019;7.	Population
166	Yen YC, Hsu HL, Chang JH, Lin WC, Chang YC, Chang CL, et al. <i>Efficacy of thoracic radiotherapy in patients with stage IIIB–IV epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas who received and responded to tyrosine kinase inhibitor treatment</i> . <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2018;129:52-60.	Population
167	Yokota H, Sato K, Sakamoto S, Okuda Y, Asano M, Takeda M, et al. <i>Effects of STAT3 polymorphisms and pharmacokinetics on the clinical outcomes of gefitinib treatment in patients with EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer</i> . <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2020;45:652-659.	Studiendesign

168	Yomo S, Serizawa T, Yamamoto M, Higuchi Y, Sato Y, Shuto T, et al. <i>The impact of EGFR-TKI use on clinical outcomes of lung adenocarcinoma patients with brain metastases after Gamma Knife radiosurgery: a propensity score-matched analysis based on extended JLGK0901 dataset (JLGK0901-EGFR-TKI)</i> . Journal of Neuro-Oncology. 2019;145:151-157.	Störgrößen
169	Yoshimura A, Yamada T, Okura N, Takeda T, Hirose K, Kubota Y, et al. <i>Clinical characteristics of osimertinib responder in non-small cell lung cancer patients with egfr-t790m mutation</i> . Cancers. 2019;11.	Studiendesign
170	Yu T, Shin IS, Yoon WS, Rim CH. <i>Stereotactic Body Radiotherapy for Centrally Located Primary Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis</i> . Clinical Lung Cancer. 2019;20:e452-e462.	Studiendesign
171	Yuan Y, Zhong H, Ye L, Li Q, Fang S, Gu W, et al. <i>Prognostic value of pretreatment platelet counts in lung cancer: A systematic review and meta-analysis</i> . BMC Pulmonary Medicine. 2020;20.	Studiendesign
172	Yun PJ, Wang GC, Chen YY, Wu TH, Huang HK, Lee SC, et al. <i>Brain metastases in resected non-small cell lung cancer: The impact of different tyrosine kinase inhibitors</i> . PLoS ONE. 2019;14.	Studiendesign
173	Zeng S, Gan HX, Xu JX, Liu JY. <i>Metformin improves survival in lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis</i> . Medicina Clinica. 2019;152:291-297.	Population
174	Zeng W, Zhang W, Zhang J, You G, Mao Y, Xu J, et al. <i>Systematic review and meta-Analysis of video-Assisted thoracoscopic surgery segmentectomy versus lobectomy for stage i non-small cell lung cancer</i> . World Journal of Surgical Oncology. 2020;18.	Population
175	Zhang J, Zhou ZS, Su YC, Yu TQ. <i>Relationship of clinicopathological characteristics, EGFR genotyping and prognosis in non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion</i> . Annals of Oncology. 2019;30:ii50.	Studiendesign
176	Zhang M, Wu S, Hu C. <i>Do lung cancer patients require routine anticoagulation treatment? A meta-analysis</i> . Journal of International Medical Research. 2020;48.	Population
177	Zhang ML, Kem M, Mooradian MJ, Eliane JP, Huynh TG, Iafrate AJ, et al. <i>Differential expression of PD-L1 and IDO1 in association with the immune microenvironment in resected lung adenocarcinomas</i> . Modern Pathology. 2019;32:511-523.	Duplikate
178	Zhang SM, Zhu QG, Ding XX, Lin S, Zhao J, Guan L, et al. <i>Prognostic value of EGFR and KRAS in resected non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis</i> . Cancer Management and Research. 2018;10:3393-3404.	Studiendesign
179	Zhang TW, Snir J, Boldt RG, Rodrigues GB, Louie AV, Gaede S, et al. <i>Is the Importance of Heart Dose Overstated in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer? A Systematic Review of the Literature</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2019;104:582-589.	Population
180	Zhang XC, Cao X, Sun C, Xie Z, Guo JJ, Yang JJ, et al. <i>Characterization of PD-L1 expression in Chinese non-small cell lung cancer patients with PTEN expression as a means for tissue quality screening</i> . Cancer Immunology, Immunotherapy. 2018;67:471-481.	Population
181	Zhang Y, Chen B, Wang L, Wang R, Yang X. <i>Systemic immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: A meta-analysis</i> . Medicine. 2019;98:e13788.	Population
182	Zhao D, Mambetsariev I, Li H, Chen C, Fricke J, Fann P, et al. <i>Association of molecular characteristics with survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors</i> . Lung Cancer. 2020;146:174-181.	Störgrößen
183	Zhao S, Li X, Zhao C, Jiang T, Jia Y, Shi J, et al. <i>Loss of T790M mutation is associated with early progression to osimertinib in Chinese patients with advanced NSCLC who are harboring EGFR T790M</i> . Lung Cancer. 2019;128:33-39.	Studiendesign
184	Zhao Y, Wang S, Zhang B, Qiao R, Xu J, Zhang L, et al. <i>Clinical Management of Non-Small Cell Lung Cancer with Concomitant EGFR Mutations and ALK Rearrangements: Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Crizotinib</i> . Targeted Oncology. 2019.	Studiendesign

185	Zhou J, Lin Z, Lyu M, Chen N, Liao H, Wang Z, et al. <i>Prognostic value of lymph node ratio in non-small-cell lung cancer: A meta-Analysis</i> . Japanese Journal of Clinical Oncology. 2019;50:44-57.	Population
186	Zhu L, Jiang L, Yang J, Gu W, He J. <i>Clinical characteristics and prognosis of patients with lung adenosquamous carcinoma after surgical resection: Results from two institutes</i> . Journal of Thoracic Disease. 2018;10:2397-2402.	Störgrößen
187	Zhu Y, Fu L, Jing W, Kong L, Yu J. <i>Radiotherapy for patients with completely resected pathologic iiiia(N2) non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis</i> . Cancer Management and Research. 2019;11:10901-10908.	Störgrößen

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 4-146: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-11, Tabelle 4-13)
ClinicalTrials.gov	11	11	0
EU-CTR	3	3	0
WHO ICTRP	13	13	0
Summe	27	27	0

Anhang 4-D1 Tabelle 4-147: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
01	NCT02609776	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776	Komparator
02	NCT04077463	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077463	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
03	NCT04487080	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487080	Population
04	NCT04538664	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538664	Intervention
05	NCT04599712	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access With Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599712	Studientyp
06	NCT04606381	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab Subcutaneous (SC) Administration for the Treatment of Advanced Solid Malignancies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606381	Population
07	NCT04945733	Janssen Pharmaceutical K. K. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Gastric or Esophageal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04945733	Population
08	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Janssen Scientific Affairs. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965090	Intervention
09	NCT04988295	Janssen Research Development L. L. C. 2021. 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 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988295	Population
10	NCT05074940	Trisha Wise-Draper University of Cincinnati 2021. ClinicalTrials.gov: Amivantamab in Adenoid Cystic Carcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074940	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT05117931	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Pharmaceuticals 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in People With Esophagogastric Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05117931	Population
<i>EU-CTR</i>			
12	2020-000743-31	Janssen-Cilag International N. V. 2020. ClinicalTrialsRegister.eu: 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	Population
13	2020-000633-40	Janssen-Cilag International N. V. 2020. ClinicalTrialsRegister.eu: 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	Intervention
14	2021-001825-33	Janssen-Cilag International N. V. 2021. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33	Population
<i>WHO ICTRP</i>			
15	CTRI/2020/11/02 9081	Johnson and Johnson Private Limited. 2021. WHO ICTRP: The purpose of this study is to compare the efficacy, as demonstrated by progression-free survival, in participants treated with amivantamab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone in participants with locally advanced or metastatic NSCLC characterized by EGFR Exon 20ins mutations http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029081	Intervention
16	CTRI/2020/11/02 9082	Johnson and Johnson Private Limited. 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	EUCTR2020-000743-31-GB	Janssen-Cilag International N. V. 2020. WHO ICTRP: A Clinical Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000743-31-GB	Population
18	JPRN-JapicCTI-184169	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: A Dose Escalation Study of JNJ-61186372 in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184169	Komparator
19	JPRN-JapicCTI-194934	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination with JNJ- 61186372 in Participants with Advanced Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194934	Intervention
20	NCT02609776	Janssen Research and Development L. L. C. Development. 2021. ClinicalTrials.gov: WHO ICTRP: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609776	Komparator
21	NCT04077463	Janssen Research and Development L. L. C. Development. 2021. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04077463	Intervention
22	NCT04538664	Janssen Research and Development L. L. C. Development. 2021 WHO ICTRP: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538664	Intervention
23	NCT04599712	Janssen Research and Development L. L. C. Development. 2021. WHO ICTRP: Pre-Approval Access With Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599712	Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT04606381	Janssen Research and Development L. L. C. 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab Subcutaneous (SC) Administration for the Treatment of Advanced Solid Malignancies http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606381	Population
25	NCT04945733	Janssen Pharmaceutical K. K. 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Gastric or Esophageal Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04945733	Population
26	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965090	Intervention
27	NCT04988295	Janssen Research and Development L. L. C. 2021. WHO ICTRP: 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 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988295	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Anhang 4-D4 Tabelle 4-148: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B4	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-41)
ClinicalTrials.gov	11	10	1
EU-CTR	3	3	-
WHO ICTRP	13	11	2
Summe	27	24	3

Anhang 4-D4 Tabelle 4-149: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
01	NCT04077463	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077463	Intervention
02	NCT04487080	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487080	Population
03	NCT04538664	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538664	Intervention
04	NCT04599712	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access With Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599712	Studienstatus
05	NCT04606381	Janssen Research Development L. L. C. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab Subcutaneous (SC) Administration for the Treatment of Advanced Solid Malignancies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606381	Population

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
06	NCT04945733	Janssen Pharmaceutical K. K. 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Gastric or Esophageal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04945733	Population
07	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Janssen Scientific Affairs 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965090	Intervention
08	NCT04988295	Janssen Research Development L. L. C. 2021. 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 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988295	Population
09	NCT05074940	Trisha Wise-Draper University of Cincinnati 2021. ClinicalTrials.gov: Amivantamab in Adenoid Cystic Carcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074940	Population
10	NCT05117931	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Pharmaceuticals 2021. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in People With Esophagogastric Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05117931	Population
EU-CTR			
11	2020-000743-31	Janssen-Cilag International N. V. 2020. ClinicalTrialsRegister.eu: 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	Population
12	2020-000633-40	Janssen-Cilag International N. V. 2020. ClinicalTrialsRegister.eu: 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	Intervention

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	2021-001825-33	Janssen-Cilag International N. V. 2021. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33	Population
WHO ICTRP			
14	CTRI/2020/11/029081	Johnson and Johnson Private Limited 2021. WHO ICTRP: The purpose of this study is to compare the efficacy, as demonstrated by progression-free survival, in participants treated with amivantamab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone in participants with locally advanced or metastatic NSCLC characterized by EGFR Exon 20ins mutations http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029081	Intervention
15	CTRI/2020/11/029082	Johnson and Johnson Private Limited 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082	Population
16	EUCTR2020-000743-31-GB	Janssen-Cilag International N. V. 2020. WHO ICTRP: A Clinical Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000743-31-GB	Population
17	JPRN-JapicCTI-194934	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination with JNJ- 61186372 in Participants with Advanced Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194934	Intervention
18	NCT04077463	Janssen Research and Development L. L. C. Development 2021. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04077463	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT04538664	Janssen Research and Development L. L. C. Development 2021 WHO ICTRP: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538664	Intervention
20	NCT04599712	Janssen Research and Development L. L. C. Development 2021. WHO ICTRP: Pre-Approval Access With Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599712	Studienstatus
21	NCT04606381	Janssen Research and Development L. L. C. 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab Subcutaneous (SC) Administration for the Treatment of Advanced Solid Malignancies http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606381	Population
22	NCT04945733	Janssen Pharmaceutical K. K. 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Gastric or Esophageal Cancer http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04945733	Population
23	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center 2021. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965090	Intervention
24	NCT04988295	Janssen Research and Development L. L. C. 2021. WHO ICTRP: 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 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988295	Population

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen Vergleich

Anhang 4-D4 Tabelle 4-150: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche mit der zVT für einen Vergleich

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B4	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	1278	1278	0
EU-CTR	405	405	0
WHO ICTRP	1482	1482	0
Summe	3165	3165	0

Anhang 4-D4 Tabelle 4-151: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit der zVT für einen Vergleich

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02284633	Aarhus University Hospital Odense University Hospital Aalborg University Hospital Herning Hospital Roche Pharma AG. 2019 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Blood Sample Monitoring of Patients With EGFR Mutated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284633	Population
2	NCT00815971	Aarhus University Hospital University of Aarhus The Ministry of Science TaIDHR. 2008 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Gene in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) and the Relation to Response of Treatment With Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815971	Studienstatus
3	NCT02365662	AbbVie. 2018 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of ABBV-221 in Subjects With Advanced Solid Tumor Types Likely to Exhibit Elevated Levels of Epidermal Growth Factor Receptor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365662	Intervention
4	NCT03234712	AbbVie. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of ABBV-321 in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Overexpression of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234712	Intervention
5	NCT04928846	AbbVie. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Disease Activity and Adverse Events of Intravenous (IV) Telisotuzumab Vedotin Compared to IV Docetaxel in Adult Participants With Previously Treated Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04928846	Population
6	NCT01741727	AbbVie (prior sponsor AA. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-414 in Subjects With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741727	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT01532089	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532089	Population
8	NCT02448251	ACEA Therapeutics I. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010MA in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448251	Intervention
9	NCT03125200	ADC Therapeutics S.A.. 2021 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Study of ADCT-502 in Patients With Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Expression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125200	Intervention
10	NCT03872440	Addario Lung Cancer Medical Institute. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: PDX Models From EGFR Mutant Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872440	Publikationstyp
11	NCT01574300	Addario Lung Cancer Medical Institute. 2020 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Collaborative Advanced Stage Tissue Lung Cancer (CASTLE) Network. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01574300	Studienstatus
12	NCT04640259	Addario Lung Cancer Medical Institute University of Southern California Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Epidemiology of Young Lung Cancer - Survey. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640259	Publikationstyp
13	NCT02531854	Advaxis I. 2016 Jun 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed Maintenance With or Without ADXS11-001 Immunotherapy in Patients With Human Papillomavirus Positive (HPV+), NSCLC Following First-Line Induction Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531854	Studienstatus
14	NCT00370383	Agennix. 2012 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Sequential Satraplatin & Erlotinib to Erlotinib in Unresectable Stage 3/4 Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370383	Population
15	NCT03411473	Agenus Inc.. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473	Intervention
16	NCT03420079	Ahon Pharmaceutical Co. LCIAHCAoMS. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of FCN-411 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Chinese Patients With EGFR Positive Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420079	Population
17	NCT02326285	AIO-Studien-gGmbH AstraZeneca. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIb. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326285	Population
18	NCT05089916	AIO-Studien-gGmbH AstraZeneca. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089916	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02488694	AIO-Studien-gGmbH Boehringer Ingelheim. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488694	Studienstatus
20	NCT03866980	Akeso Akeso Tiancheng I. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Anti-PD-1 AK105 in Patients With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866980	Intervention
21	NCT01674738	Aktion Bronchialkarzinom e.V.Roche Pharma AG Eli Lilly and Company. 2013 Okt 11. ClinicalTrials.gov: TS Stratified Chemotherapy and VEGF Inhibition in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674738	Population
22	NCT01857271	Albert Einstein College of Medicine National Cancer Institute (NCI). 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857271	Population
23	NCT00343187	Allergan. 2011 Mai 30. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of ACZONEÖäó (Dapsone) Gel, 5% As a Treatment For Tarceva¬« (Erlotinib)Related Rash. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343187	Population
24	NCT00898924	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor and K-ras Mutations in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898924	Studienstatus
25	NCT00900328	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2017 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Study of Tumor Samples From Patients With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900328	Endpunkte
26	NCT03787992	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Alflutinib Mesylate Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer 'ġ ěFLAG'ġ ě. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787992	Intervention
27	NCT03127449	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: AST2818 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127449	Intervention
28	NCT03452592	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Alflutinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452592	Population
29	NCT02973763	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973763	Population
30	NCT04853342	Allist Pharmaceuticals I. 2021 Apr 21. ClinicalTrials.gov: To Assess the Efficacy and Safety of Furmonertinib Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage II-III Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04853342	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
31	NCT04858958	Allist Pharmaceuticals I. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Study of FURMONERTINIB in Patients With NSCLC Having Exon 20 Insertion Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858958	Intervention
32	NCT04958967	Allist Pharmaceuticals I. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Phase Ib Study of FURMONERTINIB in Patients With NSCLC Having Exon 20 Insertion Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04958967	Intervention
33	NCT03653546	Alpha Biopharma (Jiangsu) Co. L. 2021 Jul 12. ClinicalTrials.gov: First Line Treatment in EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC Patients With Central Nervous System (CNS) Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653546	Population
34	NCT00034346	Amgen. 2007 Dez 24. ClinicalTrials.gov: ABX-EGF in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034346	Intervention
35	NCT00101920	Amgen. 2010 Okt 15. ClinicalTrials.gov: ABX-EGF as Second Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101920	Intervention
36	NCT04185883	Amgen. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185883	Population
37	NCT01965275	Anhui Medical University. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: High-Dose,Pulsatile Erlotinib/Gefitinib for Advanced NSCLC Patients After Failure of Standard Dose EGFR-TKIs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965275	Studienstatus
38	NCT03175224	Apollomics Inc.. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: APL-101 Study of Subjects With NSCLC With c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulation Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175224	Intervention
39	NCT03846310	Arcus Biosciences I. 2021 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846310	Intervention
40	NCT01449461	Ariad Pharmaceuticals Takeda. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449461	Intervention
41	NCT00831454	Armando Santoro MICH. 2014 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Identification of EGFR-TKIs Sensitivity or Resistance Markers in NSCLC May Help in Optimal Patient Selection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831454	Endpunkte
42	NCT01363232	Array Biopharma nawosoPAB. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BKM120 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363232	Intervention
43	NCT01000428	Asan Medical Center. 2009 Okt 27. ClinicalTrials.gov: The Role of Positron Emission Tomography (PET) During	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Erlotinib Treatment for Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000428	
44	NCT03693339	Asan Medical Center. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Capmatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring cMET exon14 Skipping Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693339	Intervention
45	NCT01510990	Asan Medical Center AstraZeneca. 2013 Jan 29. ClinicalTrials.gov: First Line Gefitinib by FDG-PET Metabolic Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510990	Population
46	NCT01196234	Asan Medical Center AstraZeneca. 2013 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel/Carboplatin (PC) Followed by Gefitinib Versus PC in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196234	Studienstatus
47	NCT02369198	Asbestos Diseases Research Foundation EnGeneIC Limited. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: MesomiR 1: A Phase I Study of TargomiRs as 2nd or 3rd Line Treatment for Patients With Recurrent MPM and NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369198	Intervention
48	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.Suzhou Yasheng Pharmaceutical Co. L. 2021 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001777	Intervention
49	NCT03042013	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study for Subjects Who Are Participating in an Astellas-sponsored ASP8273 Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042013	Intervention
50	NCT03082300	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082300	Intervention
51	NCT02588261	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors With EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588261	Population
52	NCT02495233	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 in Combination With Erlotinib in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495233	Intervention
53	NCT02113813	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of ASP8273 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113813	Intervention
54	NCT04225117	Astellas Pharma Global Development ISIAPI. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225117	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT02500927	Astellas Pharma Inc. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor-Negative Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500927	Intervention
56	NCT01221077	Astellas Pharma Inc. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib (Tarceva) in Combination With OSI-906 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Activating Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221077	Population
57	NCT02192697	Astellas Pharma Inc. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: An Open Study of ASP8273 in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192697	Intervention
58	NCT00252707	AstraZeneca. 2007 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Iressa 2nd Line Phase III Study in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252707	Studienstatus
59	NCT01000740	AstraZeneca. 2010 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study on the Long Term Survivals in an Expand Access Program (EAP) of Iressa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000740	Intervention
60	NCT01130961	AstraZeneca. 2010 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Clinical Outcomes in Patients Who Received Gefitinib in Thailand. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130961	Intervention
61	NCT01081496	AstraZeneca. 2011 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081496	Endpunkte
62	NCT01185314	AstraZeneca. 2011 Aug 8. ClinicalTrials.gov: To Study the Changes in Protein in Lung Cells of Asian Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185314	Endpunkte
63	NCT00922025	AstraZeneca. 2011 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Multicentre Study to Explore the Correlation Between Smoking Pattern and Clinical Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Male Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922025	Studienstatus
64	NCT01103089	AstraZeneca. 2011 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Observations From Long Term Responders in the Gefitinib (Iressa) Expanded Access Program (EAP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103089	Intervention
65	NCT01167972	AstraZeneca. 2012 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167972	Endpunkte
66	NCT00836160	AstraZeneca. 2012 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Comparing Efficacy Between Anti-microtubule and Non-anti-microtubule as 3th Therapy After 2nd Line EGFR-TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836160	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67	NCT00608868	AstraZeneca. 2012 Sep 28. ClinicalTrials.gov: SELINE: Second-Line Iressa Phase IV Study in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608868	Intervention
68	NCT01219543	AstraZeneca. 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of AZD1480 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Escalation Phase, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Non-smokers With Lung Metastasis and Gastric Cancer and Solid Tumour in the Expansion Phase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219543	Intervention
69	NCT01139619	AstraZeneca. 2013 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study to Investigate the Current Situation of Biopsy Testing in Swedish Inoperable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139619	Endpunkte
70	NCT01112397	AstraZeneca. 2013 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Safety, Tolerability and PK of AZD1480 in Patients With Solid Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112397	Intervention
71	NCT00997230	AstraZeneca. 2013 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Epidemiological and Scientific Evaluation of EGFR Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or m. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997230	Population
72	NCT01795352	AstraZeneca. 2013 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in a NSCLC M+ p. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795352	Studienstatus
73	NCT01106781	AstraZeneca. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Survey on the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Status in Completely Resected Chinese Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Adenocarcinoma Histology. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106781	Population
74	NCT01525199	AstraZeneca. 2014 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Diagnosis and Treatment Strategies in Patients With NSCLC With or Without EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525199	Population
75	NCT01069835	AstraZeneca. 2015 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Epidemiological Study to Describe Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Clinical Management Patterns in Central Eastern Europe and Russia (Lung-EPICLIN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069835	Studienstatus
76	NCT01955681	AstraZeneca. 2015 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Retrospective, Non-interventional, Multicenter, Observational Chart Review Study to Explore the Clinical Benefits of Retreatment With TKI in the Real World. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955681	Studienstatus
77	NCT01153399	AstraZeneca. 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Study (NIS) Registry for the Epidemiological and Scientific Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153399	Population
78	NCT01530334	AstraZeneca. 2016 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Iressa Re-Challenge in Advanced NSCLC EGFR M+ Patients Who Responded to Gefitinib Used as 1st Line or Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530334	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Population
80	NCT01785888	AstraZeneca. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Europe-Japan Diagnostic Study for EGFR Testing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785888	Studienstatus
81	NCT01947868	AstraZeneca. 2016 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Symptoms Improvement in NSCLC Patients With First-Line Therapy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947868	Population
82	NCT01203917	AstraZeneca. 2017 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety, Tolerability of Gefitinib as 1st Line in Caucasian Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203917	Population
83	NCT02475720	AstraZeneca. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Survey on the Treatment Reality of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475720	Studienstatus
84	NCT01788163	AstraZeneca. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Asia Pacific and Russia Diagnostic Study for EGFR Testing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788163	Population
85	NCT02932345	AstraZeneca. 2017 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Long-term Survivor Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932345	Intervention
86	NCT02835599	AstraZeneca. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Registry for the EVolution Of LUng Cancer Therapy Implementation and Outcomes Now. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835599	Studienstatus
87	NCT03053297	AstraZeneca. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053297	Studienstatus
88	NCT03037086	AstraZeneca. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Asia PDL1 Study Among NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037086	Population
89	NCT02317016	AstraZeneca. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Intervention
90	NCT03519958	AstraZeneca. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Testing Practices in Hong Kong. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519958	Studienstatus
91	NCT03133234	AstraZeneca. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133234	Population
92	NCT02991274	AstraZeneca. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: ARTEMIS DIANE T790M (An Amino Acid Substitution at Position 790 in EGFR, From a Threonine (T) to a Methionine (M)) Mutation at Hospital Laboratories in Comparison With Central Laboratory. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991274	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
93	NCT03721289	AstraZeneca. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation in Real World of Molecular Testing and Treatment Patterns for EGFR Mutation in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721289	Population
94	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Intervention
95	NCT03761901	AstraZeneca. 2020 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Study to Describe Treatment Patterns and Outcomes in EGFRm NSCLC Patients in Belgium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761901	Studienstatus
96	NCT03562819	AstraZeneca. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Concordance of Detecting EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation by Circulating Tumour Free DNA Versus Tissues Biopsy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562819	Population
97	NCT02321046	AstraZeneca. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: An epidemiology Study to determine the Prevalence of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutations in Russian Patients With Advanced NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321046	Studienstatus
98	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777567	Population
99	NCT01544179	AstraZeneca. 2020 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Study of IRESSA Treatment Beyond Progression in Addition to Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544179	Population
100	NCT03457220	AstraZeneca. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457220	Population
101	NCT04031898	AstraZeneca. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns, Outcomes and Testing in EGFRm NSCLC Patients With EGFR TKI 1L Across Europe (REFLECT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04031898	Population
102	NCT02228369	AstraZeneca. 2021 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Intervention
103	NCT03463525	AstraZeneca. 2021 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Open-label PET Study With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463525	Intervention
104	NCT03853551	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Study in Indian Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853551	Intervention
105	NCT02542293	AstraZeneca. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC as 1st Line Therapy in Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	NCT02197247	AstraZeneca. 2021 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Intervention
107	NCT01802632	AstraZeneca. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632	Intervention
108	NCT02442349	AstraZeneca. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Intervention
109	NCT04207775	AstraZeneca. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Real World Study in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients, Progressed From First-line EGFR-TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207775	Population
110	NCT03219970	AstraZeneca. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219970	Population
111	NCT02163733	AstraZeneca. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Intervention
112	NCT04606771	AstraZeneca. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Savolitinib Plus Osimertinib vs Savolitinib Plus Placebo in Patients With EGFRm+ and MET Amplified Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606771	Intervention
113	NCT04808050	AstraZeneca. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Real-world Treatment Patterns and Associated Outcomes in Patients With Resectable Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808050	Studienstatus
114	NCT02197234	AstraZeneca. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Intervention
115	NCT02157883	AstraZeneca. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Intervention
116	NCT02143466	AstraZeneca. 2021 Okt 7. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Intervention
117	NCT03944772	AstraZeneca. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	Population
118	NCT04035486	AstraZeneca. 2021 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04035486	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT02511106	AstraZeneca. 2021 Okt 20. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Population
120	NCT02454933	AstraZeneca. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Population
121	NCT03521154	AstraZeneca. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (LAURA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03521154	Intervention
122	NCT02453282	AstraZeneca. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282	Population
123	NCT04742192	AstraZeneca. 2021 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Non-interventional, Prospective Study to Determine Prevalence of EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04742192	Population
124	NCT03164616	AstraZeneca. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164616	Population
125	NCT03003962	AstraZeneca. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of Durvalumab Alone or Chemotherapy for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (PEARL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962	Population
126	NCT02094261	AstraZeneca. 2021 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261	Intervention
127	NCT02352948	AstraZeneca. 2021 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab), Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948	Intervention
128	NCT05103605	AstraZeneca. 2021 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Prospective Cohort of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Activating EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05103605	Intervention
129	NCT04351555	AstraZeneca. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as Neoadjuvant Therapy for Patients With EGFRm Positive Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351555	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	NCT02151981	AstraZeneca. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981	Intervention
131	NCT05120349	AstraZeneca. 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05120349	Population
132	NCT03775486	AstraZeneca. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Study of Durvalumab+Olaparib or Durvalumab After Treatment With Durvalumab and Chemotherapy in Patients With Lung Cancer (ORION). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775486	Intervention
133	NCT05048797	AstraZeneca Daiichi Sankyo I. 2021 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05048797	Population
134	NCT04686305	AstraZeneca Daiichi Sankyo I. 2021 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Durvalumab With Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+ Non-squamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04686305	Intervention
135	NCT03778229	AstraZeneca Hutchison MediPharma. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778229	Intervention
136	NCT02777658	AstraZeneca iOMEDICO AG FG. 2021 Mai 27. ClinicalTrials.gov: PANORAMA - Real World Molecular Testing, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes EGFR Mutation-Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777658	Studienstatus
137	NCT03137264	AstraZeneca Medpace I. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Resistance & Activating Mutations Diagnosed Among NSCLC Community Dwelling EGFR Mutation Positive Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137264	Population
138	NCT02368990	AstraZeneca Parexel. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line Standard of Care Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	Studienstatus
139	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. 2015 Jul 31. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Intervention
140	NCT02296125	AstraZeneca Parexel. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Population
141	NCT03239340	AstraZeneca Parexel. 2021 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239340	Intervention
142	NCT04765059	AstraZeneca Parexel. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04765059	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	NCT02474355	AstraZeneca Parexel. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	Population
144	NCT02908750	AstraZeneca Quintiles I. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSO) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908750	Intervention
145	NCT02997501	AstraZeneca TigerMed. 2019 Okt 3. ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997501	Population
146	NCT01039948	AVEO Pharmaceuticals I. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Study in Asian Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039948	Intervention
147	NCT02318368	AVEO Pharmaceuticals IBI. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Study of Ficlatusumab Plus Erlotinib vs. Placebo Plus Erlotinib in Subjects With Previously Untreated Metastatic, EGFR-mutated NSCLC and BDX004 Positive Label. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318368	Population
148	NCT03827577	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona A.O.U.Città della Salute e della Scienza - Molinette Hospital San Luigi Gonzaga Hospital Regina Elena Cancer Institute Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Azienda Ospedaliera San. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: OMEGA, Local Ablative Therapy in Oligometastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827577	Intervention
149	NCT03810872	AZ-VUB. 2019 Jan 22. ClinicalTrials.gov: An Explorative Study of Afatinib in the Treatment of Advanced Cancer Carrying an EGFR, a HER2 or a HER3 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810872	Studienstatus
150	NCT00339586	AZ-VUB Hoffmann-La Roche. 2006 Jun 21. ClinicalTrials.gov: First-Line EGFR-1 Tyrosine Kinase Inhibition in Patients With NSCLC With Mutant EGFR Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339586	Population
151	NCT02387086	Bai Jun Shaanxi Provincial People's Hospital. 2015 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Combined With Thalidomide to Treat NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387086	Intervention
152	NCT03683407	Baodong Qin Shanghai Changzheng Hospital. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Effect of Chemotherapy on TMB in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683407	Population
153	NCT04116918	Baodong Qin Shanghai Changzheng Hospital. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of the Combination of Anlotinib and JS001 in EGFR-TKI Resistant T790M-Negative NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116918	Intervention
154	NCT04922138	Baohui Han Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. LSCH. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib in Treatment of Resectable Stage IA EGFRm+ NSCLC: a Multi-center, Single-arm Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04922138	Intervention
155	NCT02148380	Baohui Han Shanghai Chest Hospital. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148380	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	NCT01217619	Baohui Han Shanghai Chest Hospital. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Erlotinib as Neoadjuvant Treatment in Patients With Stage 0-2 NSCLC With Activating EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217619	Population
157	NCT05099172	Bayer. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: First in Human Study of BAY2927088 in Participants Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Mutations in the Genes of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and/or Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05099172	Intervention
158	NCT04095273	Bayer. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study to Test How Well Patients With Advanced Solid Tumors Respond to Treatment With the Elimusertib in Combination With Pembrolizumab, to Find the Optimal Dose for Patients, How the Drug is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Discharges the Drug. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095273	Intervention
159	NCT05014815	BeiGene. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Ociperlimab With Tislelizumab and Chemotherapy in Patients With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014815	Population
160	NCT04629027	Beijing Cancer Hospital. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Evaluation System for the Efficacy of Immunologic Checkpoint Inhibitors in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629027	Endpunkte
161	NCT05104788	Beijing Cancer Hospital. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Icotinib With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Patients With EGFRm Positive Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104788	Population
162	NCT03402464	Beijing Cancer Hospital Betta Pharmaceuticals Co. L. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With Dihydroaremisinin (DHA) Therapy in Patients With Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402464	Intervention
163	NCT04769388	Beijing Cancer Prevention & Treatment Society Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Chemotherapy vs Osimertinib in EGFRm NSCLC With Persistence Week-3 ctDNA EGFRm After 1L Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04769388	Intervention
164	NCT03811054	Beijing Chest Hospital. 2019 Jan 22. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Drug Resistance Molecular Biology of Apatinib Combined With EGFR-TK1 Treated for Advanced Slow-progressed Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811054	Intervention
165	NCT04874844	Beijing Dongfang Biotech Co. LCAoMS. 2021 Mai 10. ClinicalTrials.gov: JY025 is a First-line Treatment for EGFR Mutated NSCLC Phase II and III Clinical Trials of Efficacy and Safety. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04874844	Population
166	NCT02820116	Beijing Haidian Hospital Peking University People's Hospital 307 Hospital of PLA 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: The Role of Icotinib in the Perioperative Treatment of IIIA - IIIB NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02820116	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	NCT02424617	BerGenBio ASA. 2021 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB324(Bemcentinib) in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02424617	Intervention
168	NCT02980536	Berry Genomics Co. LSCHBCH. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: cSMART Liquid Biopsy and Dynamic Monitor of NSCLC Patients in Inner-Mongolia China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980536	Intervention
169	NCT03812809	Beta Pharma I. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Phase IIb Study of BPI-7711 Capsule in Non-small Cell Lung Cancer Patients With T790M Mutation Positive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812809	Population
170	NCT03866499	Beta Pharma I. 2021 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study of BPI-7711 Capsule in Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866499	Intervention
171	NCT03386955	Beta Pharma Shanghai Beta Pharma I. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: BPI-7711 Capsule in Patients With EGFR Mutation T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386955	Population
172	NCT01040780	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Icotinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040780	Intervention
173	NCT01465243	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Of Icotinib In Previously Treated Patients With Routine Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465243	Intervention
174	NCT01516983	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With WBRT For NSCLC Patients With Brain Metastases and EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516983	Intervention
175	NCT02194556	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Sequential and Maintenance Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Maintenance After Chemotherapy in Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194556	Intervention
176	NCT02215356	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Icotinib With Concurrent Radiotherapy Versus Chemotherapy With Concurrent Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215356	Intervention
177	NCT02066870	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Icotinib and Arsenic Trioxide in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066870	Intervention
178	NCT02103257	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Sequential Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Alone as First-line Treatment in Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103257	Population
179	NCT01929200	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Icotinib as Adjuvant Therapy in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Positive EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929200	Population
180	NCT01843647	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy of Icotinib in Epidermal Growth Factor	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Receptor Mutated NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843647	
181	NCT01646450	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With Icotinib in Elder NSCLC EGFR Mutated Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646450	Population
182	NCT02044328	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Icotinib as an Adjuvant Therapy for Patients With Stage IIA-III A Adenocarcinoma With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044328	Population
183	NCT01665417	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Icotinib as First-line and Maintenance Treatment in EGFR Mutated Patients With Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665417	Population
184	NCT02404675	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: High Dose Icotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR 21 Exon Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404675	Intervention
185	NCT02125240	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125240	Intervention
186	NCT03396185	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Icotinib as Consolidation Therapy After Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Stage IIIA-III B Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396185	Population
187	NCT03349203	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Icotinib as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Stage III B or Oligometastasis Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349203	Intervention
188	NCT03749213	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Icotinib as Neoadjuvant Therapy in EGFR-mutant Stage IV A-N2 Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03749213	Intervention
189	NCT03754530	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With Radiation Therapy For NSCLC Patients With Brain Metastases and EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754530	Intervention
190	NCT02726568	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2019 Feb 19. ClinicalTrials.gov: High Dose Icotinib With Sequential SRS For NSCLC Patients Harboring EGFR Mutation With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726568	Intervention
191	NCT01719536	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus First-line Chemotherapy Plus Maintenance Treatment in EGFR Positive Lung Adenocarcinoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719536	Population
192	NCT02914990	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of BPI-15086 in EGFR T790M Mutation-positive NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914990	Intervention
193	NCT04058704	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2019 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficiency For Brain Metastasis NSCLC Patients Treated With Icotinib Alone or Combined With Radiation Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058704	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	NCT04206072	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: D-0316 Versus Icotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206072	Intervention
195	NCT04930432	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Study of MCLA-129, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930432	Intervention
196	NCT02448797	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Icotinib as Adjuvant Therapy Compared With Standard Chemotherapy in Stage II-III A NSCLC With EGFR-mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448797	Population
197	NCT05007938	Betta Pharmaceuticals Co. LTFaHoXU. 2021 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Befotertinib and Icotinib in Treatment-naive Patients With Advanced EGFR-Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007938	Population
198	NCT04180371	Bicycle Tx Limited. 2021 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Study BT5528-100 in Patients With Advanced Solid Tumors Associated With EphA2 Expression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180371	Intervention
199	NCT00985998	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Cisplatin and Docetaxel for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985998	Intervention
200	NCT02395068	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics Study of Nimotuzumab in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395068	Intervention
201	NCT00983047	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab Plus Docetaxel in Chemotherapy-Refractory/Resistant Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983047	Intervention
202	NCT02549261	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Radiochemotherapy for Patients With Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549261	Intervention
203	NCT01444118	Bioven Europe Bioven Sdn.Bhd.. 2015 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial to Study the Safety and Efficacy of EGF Cancer Vaccination in Late-stage (IIIB/IV) Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444118	Intervention
204	NCT02187367	Bioven Europe Bioven Sdn.Bhd.. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Safety & Efficacy Study of EGF Cancer Vaccine to Treat Stage IV Biomarker Positive, Wild Type EGF-R NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187367	Population
205	NCT04209465	Black Diamond Therapeutics I. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: A Study of BDTX-189, an Orally Available Allosteric ErbB Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209465	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Sep 1. ClinicalTrials.gov: (SYMPHONY) Phase 1/2 Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862780	Intervention
207	NCT01003899	Boehringer Ingelheim. 2013 Dez 31. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	Population
208	NCT00730925	Boehringer Ingelheim. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	Intervention
209	NCT01169675	Boehringer Ingelheim. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) in Combination With Pemetrexed in Advanced Solid Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169675	Intervention
210	NCT00796549	Boehringer Ingelheim. 2014 Jul 22. ClinicalTrials.gov: BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	Population
211	NCT00711594	Boehringer Ingelheim. 2015 Jan 15. ClinicalTrials.gov: LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	Population
212	NCT01090011	Boehringer Ingelheim. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Trial of BIBW 2992 (Afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090011	Intervention
213	NCT00993499	Boehringer Ingelheim. 2015 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune™) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993499	Intervention
214	NCT00525148	Boehringer Ingelheim. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 'Afatinib' in NSCLC With EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	Population
215	NCT01814553	Boehringer Ingelheim. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	Intervention
216	NCT01649284	Boehringer Ingelheim. 2016 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Afatinib Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649284	Studienstatus
217	NCT01647711	Boehringer Ingelheim. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent, High-dose Afatinib to Determine the Maximal Tolerated Dose and Assess Activity of This Dose Against Non-small Cell Lung Cancer With T790M Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647711	Intervention
218	NCT02044380	Boehringer Ingelheim. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
219	NCT02695290	Boehringer Ingelheim. 2017 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695290	Population
220	NCT00949650	Boehringer Ingelheim. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	Population
221	NCT02191891	Boehringer Ingelheim. 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Xentuzumab (BI 836845) Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191891	Intervention
222	NCT02131259	Boehringer Ingelheim. 2018 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Long-term Observation PMS for Afatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131259	Population
223	NCT01931306	Boehringer Ingelheim. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931306	Studienstatus
224	NCT01121393	Boehringer Ingelheim. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	Population
225	NCT02208843	Boehringer Ingelheim. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	Population
226	NCT02483416	Boehringer Ingelheim. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Impact of Nurse-led Telephone on Treatment Compliance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483416	Endpunkte
227	NCT02751879	Boehringer Ingelheim. 2019 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Real World Data on Gi(1)Otrif γ « Dose Adjustment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751879	Population
228	NCT01953913	Boehringer Ingelheim. 2019 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	Population
229	NCT02047903	Boehringer Ingelheim. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047903	Population
230	NCT02514174	Boehringer Ingelheim. 2020 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514174	Population
231	NCT03370770	Boehringer Ingelheim. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370770	Intervention
232	NCT02285361	Boehringer Ingelheim. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285361	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
233	NCT02440854	Boehringer Ingelheim. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Impact of Afatinib on Quality of Life and Symptom Burden of Greek Subjects With Advanced NSCLC in Routine Patient Care Settings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440854	Studienstatus
234	NCT04552535	Boehringer Ingelheim. 2021 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study in the United States Using Electronic Medical Records (EMR) to Assess Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Pembrolizumab and Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552535	Population
235	NCT04179890	Boehringer Ingelheim. 2021 Jul 27. ClinicalTrials.gov: The Study Observes How Long Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Benefit From Treatment With Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) When Given Either for Uncommon Mutations or for Common Mutations in the Sequence Afatinib Followed by Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179890	Studienstatus
236	NCT01853826	Boehringer Ingelheim. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naïve (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	Studienstatus
237	NCT04206787	Boehringer Ingelheim. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: The START Study Observes Afatinib as First-line Treatment and Sequential Therapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206787	Population
238	NCT04795245	Boehringer Ingelheim. 2021 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study for Real-world Data of Afatinib Treatment in First-line Setting and of Subsequent Therapies for Patients With Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795245	Population
239	NCT04820023	Bridge Biotherapeutics I. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of BBT-176 in Advanced NSCLC With Progression After EGFR TKI Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04820023	Intervention
240	NCT03417882	BrightPath Biotherapeutics. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882	Intervention
241	NCT00359450	Bristol-Myers Squibb. 2010 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Study of BMS-275183 in Patients With Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359450	Intervention
242	NCT00743938	Bristol-Myers Squibb. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Comparison Between BMS-690514 and Erlotinib in Patients Who Were Previously Treated for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743938	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
243	NCT01167244	Bristol-Myers Squibb. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Trial of BMS-690514 in Non-Small Cell Lung Cancer Subjects Who Have Been Treated With Gefitinib or Erlotinib and Are Genotypically EGFR Mutation Positive or Who Have Had a Prior Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167244	Intervention
244	NCT04500535	Bristol-Myers Squibb. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab in France After at Least One Prior Chemotherapy-based Treatment by Lung Initiative on Sequence Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500535	Studienstatus
245	NCT01454102	Bristol-Myers Squibb. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454102	Intervention
246	NCT02864251	Bristol-Myers Squibb Ono Pharmaceutical Co.Ltd. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Who Failed 1L or 2L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864251	Intervention
247	NCT03769103	British Columbia Cancer Agency AstraZeneca Princess Margaret Hospital CSHSC. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib + SRS vs Osimertinib Alone for Brain Metastases in EGFR Positive Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769103	Intervention
248	NCT02171286	British Columbia Cancer Agency BC Cancer Foundation. 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: The Oncopanel Pilot (TOP) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171286	Intervention
249	NCT02930954	Caicun Zhou Tongji University. 2016 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Combined With Chemotherapy or Antiangiogenesis in Patients With Bim Deletion or Low EGFR Mutation Abundance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930954	Intervention
250	NCT02071862	Calithera Biosciences I. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862	Intervention
251	NCT02771626	Calithera Biosciences I. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626	Intervention
252	NCT04093167	Canadian Cancer Trials Group Cancer Research Institute NYCPGDPMFfCR. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Study of Molecular Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093167	Population


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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
253	NCT02273375	Canadian Cancer Trials Group Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique Australasian Lung Cancer Trials Group National Health and Medical Research Council ANCINNCaEEOG. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273375	Intervention
254	NCT04970043	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2021 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Camrelizumab Combined With Pemetrexed and Carboplatin for the Study of EGFR-mutated Lung Squamous NSCLC Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970043	Intervention
255	NCT04500704	Cancer Institute and Hospital CAoMSJHPCL. 2020 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With EGFR Concomitant Non-EGFR Driver Gene Mutant, Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500704	Population
256	NCT04500717	Cancer Institute and Hospital CAoMSJHPCL. 2020 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With EGFR Concomitant Tumor Suppressor Gene Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500717	Population
257	NCT01586624	Cancer Research UK AstraZeneca. 2021 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Phase I Trial of Vandetanib (AZD6474) and Selumetinib (AZD6244) for Solid Tumours Including Non Small Cell Lung Cancer (VanSel-1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586624	Intervention
258	NCT04908111	Cancer Research UK Vaccitech (UK) Limited. 2021 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Trial of ChAdOx1 and MVA Vaccines Against MAGE-A3 and NY-ESO-1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908111	Intervention
259	NCT01721252	Cancer Trials Ireland. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Tarceva. ICORG 08-41. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721252	Studienstatus
260	NCT01726309	Cancer Trials Ireland. 2020 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Single Nucleotide Polymorphism(SNP)Study. ICORG 08-40, V4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726309	Intervention
261	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2021 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535363	Intervention
262	NCT00907699	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Laboratory Study Using Samples From Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated on Clinical Trial CASE-2507. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907699	Intervention
263	NCT00660816	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed or Docetaxel With or Without Erlotinib in Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660816	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
264	NCT03827070	Center Trials & Treatment Europe Center Trials & Treatment. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Dry Pleurodesis With Talcum and Afatinib is Used to Treat Patients With Non-Small Cell Lung Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827070	Intervention
265	NCT00841191	Centocor I. 2014 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Siltuximab (CNTO 328) in Participants With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841191	Intervention
266	NCT04042558	Centre Francois Baclesse GFPC. 2021 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A 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/show/NCT04042558	Intervention
267	NCT02178397	Centre Francois Baclesse Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie Hoffmann-La Roche. 2017 Jul 17. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Randomized Phase III Study Comparing Second-line Treatment With Chemotherapy Associated or Not to Erlotinib in NSCLC Patients With Secondary Resistance to TKI-EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178397	Intervention
268	NCT02847377	Centre Georges Francois Leclerc. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agent [18F]-ODS2004436 as a Marker of EGFR Mutation in Subjects With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847377	Intervention
269	NCT01380795	Centre Georges Francois Leclerc AstraZeneca. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Feasibility of the Research for Mutation of K-ras and EGFR in CTCs From Metastatic Non Small Cells Bronchial Carcinomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380795	Intervention
270	NCT04640935	Centre Hospitalier Annecy Genevois University Hospital G. 2020 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel in Combination With Bevacizumab in Patients With Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640935	Intervention
271	NCT03926260	Centre Hospitalier Departemental Vendee. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Early Assessment of Response to Treatment of Metastatic LUng Tumors Based on Circulating Tumor DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926260	Intervention
272	NCT03421912	Centre Leon Berard. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Satisfaction and Quality of Life Comparison Between Patients Using Cicaplast Baume B5 Versus Dexeryl for the Management of Cutaneous Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors (iEGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421912	Intervention
273	NCT03721120	Centre Leon Berard. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Feasibility and Clinical Relevance of Liquid Biopsy in Patients With Suspicious Metastatic Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721120	Intervention
274	NCT01647867	Centre Oscar Lambret. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study of the Expression of Met Receptor Fragments in Non Small Cell Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647867	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
275	NCT00910676	Centre Oscar Lambret Roche Pharma AG. 2012 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study About Preventive Treatment of Folliculitis Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910676	Intervention
276	NCT03265496	Centre Oscar Lambret University Hospital L. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Correlation Between Tissue and Plasmatic EGFR in CBNPC With EGFR Mutation or Predictive Factor of EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265496	Studienstatus
277	NCT03002350	Chang Gung Memorial Hospital Ministry of Science and Technology T. 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Clinical Relevance of NGS Analysis for High-purity CTC From Cancer Patients With Disruptive Gene Mutation(s). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002350	Studienstatus
278	NCT01204307	Chang Gung Memorial Hospital Taiwan Chest Disease Association. 2015 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Influence of Prior Chemotherapy on Clinical Benefit With Erlotinib in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With or Without EGFR Gene Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204307	Studienstatus
279	NCT01503372	Charite University BG. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: FLO +/- Pazopanib as First-line Treatment in Advanced Gastric Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503372	Population
280	NCT02926768	Checkpoint Therapeutics I. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of CK-101 in NSCLC Patients and Other Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926768	Intervention
281	NCT03123484	China Medical University CTFAHoDMUTSAHoDMULTH&ISHGHoSMR. 2017 Apr 21. ClinicalTrials.gov:  -elemene Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123484	Studienstatus
282	NCT02961270	Chinese Academy of Medical Sciences. 2016 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Icotinib in Non-small Cell Lung Cancer Patients With Uncommon EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961270	Population
283	NCT02960607	Chinese Academy of Medical Sciences. 2016 Nov 18. ClinicalTrials.gov: High-dose Icotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960607	Intervention
284	NCT03916913	Chinese Academy of Medical Sciences. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: TKI Followed by Thoracic Radiotherapy for Stage IV EGFR Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916913	Intervention
285	NCT04304638	Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes in EGFR-mutant Unresectable Locally Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304638	Studienstatus
286	NCT04762459	Chinese Academy of Medical Sciences Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Almonertinib Combined With or Without Chemotherapy as an Adjuvant Treatment for Stage II-III A Non-small Cell Lung Carcinoma Following Complete Tumour Resection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762459	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
287	NCT02851329	Chinese Academy of Sciences Guangdong Academy of Medical Sciences West China Hospital Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Resistance Prediction of Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851329	Population
288	NCT01410214	Chinese Lung Cancer Surgical Group Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Fudan University Zhejiang Cancer Hospital Beijing Cancer Hospital Sun Yat-sen University Chinese PLA General Hospital Qingdao University The First Affiliated Hospi. 2011 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Vinorelbine/Cisplatin as Adjuvant Treatment in Stage IIIA NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410214	Population
289	NCT01131429	Chinese PLA General Hospital. 2010 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Chinese Randomized Crossover Study of Erlotinib Versus Docetaxel/Cisplatin in Previously Untreated Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131429	Population
290	NCT04544644	Chinese PLA General Hospital. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544644	Intervention
291	NCT02701231	Chinese PLA General Hospital Xijing Hospital Shandong University of Traditional Chinese Medicine Shandong Provincial Hospital. 2016 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231	Studienstatus
292	NCT00891579	Chinese Society of Lung Cancer. 2012 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891579	Population
293	NCT00922584	Chinese Society of Lung Cancer. 2013 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922584	Intervention
294	NCT01024413	Chinese Society of Lung Cancer Guangdong Provincial People's Hospital. 2017 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Phase III Trial to Evaluate the Erlotinib vs Gefitinib in Advanced NSCLC With EGFR Exon 19 or 21 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024413	Studienstatus
295	NCT01941654	Chinese University of Hong Kong Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: ATOM_local Ablative Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941654	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
296	NCT04667975	Chong Kun Dang Pharmaceutical Seoul National University Hospital Asan Medical Center Samsung Medical Center. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: The Purpose of Study is to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Anti-tumor Effects of CKD-702 in Patients With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Failed to Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667975	Intervention
297	NCT04905550	Chongqing University Cancer Hospital. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Combined With Cerebral Radiation Treat Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04905550	Intervention
298	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769286	Intervention
299	NCT01767974	Chonnam National University Hospital AstraZeneca. 2013 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Comparison of Sequencing and PNA Clamping of EGFR Gene in Patients With Non-Small Cell Type Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767974	Intervention
300	NCT00824746	Chonnam National University Hospital AstraZeneca. 2013 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Study of Gefitinib Retreatment in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824746	Intervention
301	NCT01523340	Chonnam National University Hospital Roche Pharma AG. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: A Prospective Observational Study Evaluating c-MET Expression and EGFR Gene Mutation Correlation With Erlotinib Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523340	Studienstatus
302	NCT02954523	Chul Kim AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Walter Reed National Military Medical Center Hackensack Meridian Health Georgetown University. 2021 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954523	Intervention
303	NCT04647838	Chungbuk National University Hospital Merck KGaA DG. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Tepotinib in Solid Tumors Harboring MET Alterations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647838	Intervention
304	NCT03799094	Clifford Hospital GC. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Vitamin C and Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799094	Intervention
305	NCT00830245	Clinical Research Center for Solid Tumor KSNUHKCSG. 2011 Jul 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy of Erlotinib for Leptomeningeal Carcinomatosis in EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830245	Studienstatus
306	NCT02547675	Clovis Oncology I. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Rociletinib (CO-1686) USA Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547675	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
307	NCT02186301	Clovis Oncology I. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: TIGER-1: Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR-mutant/Metastatic NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186301	Population
308	NCT02322281	Clovis Oncology I. 2019 Aug 14. ClinicalTrials.gov: TIGER-3: Open Label, Multicenter Study of Rociletinib (CO-1686) Mono Therapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR NSCLC Who Have Failed at Least One Previous EGFR-Directed TKI and Platinum-doublet Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322281	Population
309	NCT01526928	Clovis Oncology I. 2020 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) in Previously Treated Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526928	Intervention
310	NCT02147990	Clovis Oncology I. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study of Rociletinib Administered to Patients With Previously Treated Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147990	Intervention
311	NCT02630186	Clovis Oncology IGI. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186	Intervention
312	NCT02580708	Clovis Oncology INP. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With Trametinib in Patients With mEGFR-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580708	Intervention
313	NCT04085315	Collin Blakely Takeda University of California SF. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04085315	Intervention
314	NCT02274012	Columbia University Boehringer Ingelheim. 2017 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Trial of Afatinib in Combination With Weekly Paclitaxel in the Second Line Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274012	Intervention
315	NCT02671045	Cota Inc.Regional Cancer Care Associates LLC Foundation Medicine Horizon Blue Cross Blue Shield of New Jersey. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Genomic Profiling in Previously Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671045	Population
316	NCT04036682	Cullinan Pearl Cullinan Oncology L. 2021 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2a Trial of CLN-081 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04036682	Intervention
317	NCT01915524	CureVac AG. 2016 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Trial of RNAActive-γ-Derived Cancer Vaccine and Local Radiation in in Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915524	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
318	NCT01171924	Curis I. 2016 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib Expansion Study Investigating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CUDC-101 in Subjects With Advanced Head and Neck, Gastric, Breast, Liver and Non-small Cell Lung Cancer Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171924	Intervention
319	NCT03599518	Daiichi Sankyo Co. LDSI. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: DS-1205c With Gefitinib for Metastatic or Unresectable Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599518	Intervention
320	NCT01211483	Daiichi Sankyo I. 2021 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib With or Without Investigational Drug (U3-1287) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211483	Population
321	NCT03255083	Daiichi Sankyo I. 2021 Jul 6. ClinicalTrials.gov: DS-1205c With Osimertinib for Metastatic or Unresectable Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255083	Intervention
322	NCT04676477	Daiichi Sankyo I. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Patritumab Deruxtecan in Combination With Osimertinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676477	Intervention
323	NCT03260491	Daiichi Sankyo I. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: U3-1402 in Metastatic or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260491	Intervention
324	NCT01244191	Daiichi Sankyo IAIawosoMSaDasoM&CI. 2021 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Tivantinib Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib for the Treatment of Non-squamous, Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244191	Population
325	NCT04042701	Daiichi Sankyo IAULMS&DC. 2021 Nov 12. ClinicalTrials.gov: DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042701	Intervention
326	NCT04619004	Daiichi Sankyo IDSCL. 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: HERTHENA-Lung01: Patritumab Deruxtecan in Subjects With Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04619004	Intervention
327	NCT03505710	Daiichi Sankyo IDSCLA. 2021 Jul 1. ClinicalTrials.gov: DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing or -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505710	Intervention
328	NCT01288430	Daiichi Sankyo IDSUL. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study of DS-2248 in Participants With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288430	Intervention
329	NCT02134015	Daiichi Sankyo IP. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Study of Patritumab in Combination With Erlotinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (HER3-Lung). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134015	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
330	NCT01829217	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Sunitinib in Never-Smokers With Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829217	Intervention
331	NCT02279004	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of Plasma Genotyping as a Noninvasive Biomarker for Genotype-directed Cancer Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279004	Studienstatus
332	NCT02770014	Dana-Farber Cancer Institute Astellas Pharma Inc. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Rapid Plasma Genotyping For Early Initiation Of Erlotinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770014	Population
333	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute AstraZeneca. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122717	Intervention
334	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute AstraZeneca. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586453	Intervention
335	NCT02920996	Dana-Farber Cancer Institute Eli Lilly and Company. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Merestinib In Non-Small Cell Lung Cancer And Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920996	Intervention
336	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute National Comprehensive Cancer Network. 2021 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392246	Intervention
337	NCT01887795	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Phase 0/1 Trial of WBRT Versus Erlotinib Concurrent Whole-brain Radiation Therapy as First-line Treatment for Patients With Multiple Brain Metastases From Non-small-cell Lung Cancer(ENTER): a Multicentre, Open-label, Randomised Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887795	Studienstatus
338	NCT02883543	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: First-line Icotinib With Concurrent Radiotherapy for NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883543	Population
339	NCT01864681	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Combination of Metformin With Gefitinib to Treat NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864681	Intervention
340	NCT03543683	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat 1st Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543683	Intervention
341	NCT04184921	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat EGFR Mutation NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184921	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
342	NCT03532698	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532698	Intervention
343	NCT00125372	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Ligand Pharmaceuticals Genentech I. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Study of Tarceva and Targretin in Stage I-II Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125372	Intervention
344	NCT00735826	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Validate Molecular Targets of Vorinostat in Patients With Aerodigestive Tract Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735826	Intervention
345	NCT00372515	David M.Jackman MAMGHDCI. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: High Dose Gefitinib for the Treatment of Carcinomatous Meningitis in Adult Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Known or Suspected EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372515	Intervention
346	NCT00997334	David M.Jackman MBIDMCBaWHGIDCI. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Therapy and Subsequent Development of Mechanisms of Secondary Resistance in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997334	Population
347	NCT03450330	Dizal Pharmaceuticals. 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Assessing an Oral Janus Kinase Inhibitor, AZD4205, in Combination With Osimertinib in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450330	Intervention
348	NCT03974022	Dizal Pharmaceuticals. 2021 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Assessing an Oral EGFR Inhibitor, DZD9008 in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR or HER2 Mutation (WU-KONG1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974022	Intervention
349	NCT01593995	Dong-A University Hospital. 2014 Nov 4. ClinicalTrials.gov: EGF Ointment for Erlotinib Skin Lesion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593995	Intervention
350	NCT02284139	Dong-A University Hospital. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial of EGF Ointment for the Patients With EGFR-i Related Skin Side Effects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284139	Intervention
351	NCT04989322	Dr Joanne CHIU The University of Hong Kong. 2021 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy After TKIs in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989322	Intervention
352	NCT02755337	Dr.Soetomo General Hospital. 2016 Apr 28. ClinicalTrials.gov: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755337	Intervention
353	NCT04099836	Duke University. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab and Bevacizumab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099836	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
354	NCT03434418	Duke University. 2021 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434418	Intervention
355	NCT02080650	Duke University Prostate Cancer Foundation Janssen Diagnostics L. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Characterization of Circulating Tumor Cells Captured by c-MET (CTC-MET). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080650	Intervention
356	NCT03326752	Dynavax Technologies Corporation. 2020 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Phase 1b DV281 With an Anti-PD-1 Inhibitor in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326752	Intervention
357	NCT01124669	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124669	Intervention
358	NCT00191308	Eli Lilly and Company. 2011 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Molecular Profiling in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191308	Population
359	NCT00550173	Eli Lilly and Company. 2013 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Study for Non-Smoker Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550173	Population
360	NCT01017874	Eli Lilly and Company. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Alimta/Cisplatin/Gefitinib for Asian Non-smoking Participants With Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017874	Intervention
361	NCT00768131	Eli Lilly and Company. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Whether EGFR Status by FISH Can Predict Results in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Cetuximab, Carboplatin and Paclitaxel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768131	Intervention
362	NCT00762034	Eli Lilly and Company. 2015 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed, Carboplatin and Bevacizumab in Participants With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00762034	Intervention
363	NCT01469000	Eli Lilly and Company. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed and Gefitinib Versus Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469000	Intervention
364	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2021 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411448	Population
365	NCT01897480	Eli Lilly and Company. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2875358 in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897480	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
366	NCT02789345	Eli Lilly and Company AstraZeneca. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789345	Intervention
367	NCT00097227	Eli Lilly and Company Bristol-Myers Squibb. 2010 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Trial of Carboplatin/Paclitaxel/Cetuximab in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097227	Intervention
368	NCT00063388	Eli Lilly and Company Bristol-Myers Squibb. 2010 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Phase II Study in Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063388	Intervention
369	NCT02779751	Eli Lilly and Company Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Intervention
370	NCT00981058	Eli Lilly and Company Parexel PPD Medidata Solutions Laboratory Corporation of America University of Colorado DTFSICRPBSIGI. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment of Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab and Gemcitabine-Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981058	Population
371	NCT00982111	Eli Lilly and Company Quintiles IPPMSLCoAUoCDTFSPBSIGI. 2021 Okt 18. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab (IMC-11F8) and Pemetrexed-Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982111	Population
372	NCT00034541	Eli Lilly and Company University of Colorado DGHIU. 2010 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034541	Intervention
373	NCT02864992	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864992	Intervention
374	NCT03940703	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2021 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940703	Intervention
375	NCT04695847	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: M1231 in Participants With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695847	Intervention
376	NCT03631706	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706	Population
377	NCT04762199	Emory University National Cancer Institute (NCI). 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762199	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
378	NCT02489903	EpicentRx I. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: RRx-001 in Lung Cancer, Ovarian Cancer and Neuroendocrine Tumors Prior to Re-administration of Platinum Based Doublet Regimens (QUADRUPLE THREAT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489903	Intervention
379	NCT04969965	EQRx I. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Comparative Pharmacokinetics of Orally Administered EQ143 in Different Racial and Ethnic Populations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969965	Intervention
380	NCT04959981	Erasca I. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Study of ERAS-007 in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04959981	Intervention
381	NCT02470065	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470065	Population
382	NCT01838577	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2021 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Genetics of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838577	Studienstatus
383	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC AstraZeneca. 2021 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856893	Intervention
384	NCT02369484	European Thoracic Oncology Platform. 2019 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369484	Population
385	NCT04908956	European Thoracic Oncology Platform AstraZeneca. 2021 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligo-metastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908956	Intervention
386	NCT03133546	European Thoracic Oncology Platform AstraZeneca Hoffmann-La Roche. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab Versus Osimertinib Alone as Second-line Treatment in Stage IIIb-IVb NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M (BOOSTER). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133546	Intervention
387	NCT01652469	European Thoracic Oncology Platform Biodesix I. 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Testing of Drugs Erlotinib and Docetaxel in Lung Cancer Patients Classified Regarding Their Outlook Using VeriStrat™. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652469	Population
388	NCT04245085	European Thoracic Oncology Platform Roche Pharma AG. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: ABC-lung: Atezolizumab, Bevacizumab and Chemotherapy in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245085	Intervention
389	NCT01562028	European Thoracic Oncology Platform Spanish Lung Cancer Group. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: BELIEF (Bevacizumab and Erlotinib In EGFR Mut+ NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562028	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
390	NCT04564079	Exactis Innovation. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Evaluate the Clinical Utility of the OncoPrint Precision Assay Within the Exactis Network. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564079	Population
391	NCT00596648	Exelixis. 2013 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596648	Intervention
392	NCT00704392	Exelixis. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL647 and XL147 Administered in Combination Daily in Adults With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704392	Intervention
393	NCT03170960	Exelixis. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960	Intervention
394	NCT03236675	Exosome Diagnostics I. 2021 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Detection of Either the EML4-ALK Gene Rearrangements or the T790M EGFR Mutation in the Plasma of Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236675	Studienstatus
395	NCT03319459	Fate Therapeutics. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: FATE-NK100 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibody in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319459	Intervention
396	NCT04106167	Fate Therapeutics. 2021 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106167	Intervention
397	NCT03841110	Fate Therapeutics. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Intervention
398	NCT00637910	Fatebenefratelli and Ophthalmic Hospital Mario Negri Institute for Pharmacological Research Niguarda Hospital. 2012 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Tarceva Italian Lung Optimization tRial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637910	Studienstatus
399	NCT04470076	Fifth Affiliated Hospital SYU. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Afatinib Combination With Chemotherapy for Stage 0-III NSCLC With EGFR Activating Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470076	Population
400	NCT02064491	Finnish Lung Cancer Group Roche Pharma AG. 2017 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064491	Studienstatus
401	NCT03654027	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR/ALK/ROS1 Mutation-negative Advanced Nonsquamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654027	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
402	NCT03728374	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Hydrochloride as Second-line Therapy in Elderly Patients With EGFR Wild-type Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728374	Population
403	NCT04438902	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2020 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Anlotinib in EGFR T790M Mutated NSCLC Patients With Progression on Osimertinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04438902	Intervention
404	NCT04391283	First Affiliated Hospital of Zhejiang University AstraZeneca. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: First Line Osimertinib for EGFR Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer in Real World Chinese Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04391283	Population
405	NCT03765775	First Hospital of Shijiazhuang City. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Plus Sintilimab for NSCLC Patients With First-generation EGFR-TKIs Drug Resistance Along With T790M Negative. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765775	Intervention
406	NCT04487093	First Hospital of Shijiazhuang City Tianjin Hengjia Biotechnology Development co. L. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Neoantigen Vaccine Combined With Targeted Drugs in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487093	Intervention
407	NCT02788058	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Hypofractionated Radiotherapy for Limited Metastatic NSCLC Harboring Sensitizing EGFR Mutations After First Line TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788058	Population
408	NCT02946216	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: ALK/ROS1/MET Mutations on Plasma ctDNA in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946216	Population
409	NCT02623257	First People's Hospital of Hangzhou. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: EGFR Mutations on ctDNA in Patients With Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623257	Endpunkte
410	NCT02418234	First People's Hospital of Hangzhou. 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418234	Endpunkte
411	NCT04643847	First People's Hospital of Hangzhou. 2020 Nov 25. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Upfront Radiotherapy Plus Almonertinib for Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR)-Mutant Non-small-cell Lung Cancer(NSCLC) Patients With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643847	Intervention
412	NCT04636593	First People's Hospital of Hangzhou Hangzhou Cancer Hospital. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Almonertinib With Concurrent Radiotherapy in The Treatment of Local Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636593	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	NCT00807066	Fondazione Humanitas per la Ricerca. 2012 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Randomized Gefitinib Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807066	Intervention
414	NCT03447678	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M. 2021 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678	Population
415	NCT04591431	Fondazione per la Medicina Personalizzata. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431	Studienstatus
416	NCT02499614	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499614	Intervention
417	NCT03911193	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2019 Apr 11. ClinicalTrials.gov: CABozantinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With MET Deregulation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911193	Intervention
418	NCT04811001	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04811001	Intervention
419	NCT03823625	Fondazione Ricerca Traslazionale Clinical Research Technology S.r.l.. 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemo-naive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823625	Population
420	NCT03094169	Formation Biologics. 2021 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: AVID100 in Advanced Epithelial Carcinomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094169	Intervention
421	NCT05068024	Forward Pharmaceuticals Co. LWC. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study of FWD1509 in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05068024	Intervention
422	NCT03786692	Fox Chase Cancer Center National Comprehensive Cancer Network. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786692	Intervention
423	NCT02744664	Fuda Cancer Hospital G. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Cryotherapy Combine Icotinib for Advanced NSCLC Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744664	Intervention
424	NCT02425748	Fuda Cancer Hospital GJUG. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficiency of $\frac{4}{7}$ $\frac{4}{7}$ T Cell Against Non Small Lung Cancer (Without EGFR Mutation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425748	Intervention
425	NCT02845856	Fuda Cancer Hospital GSHBI. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Combination of Cetuximab and NK Immunotherapy for Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02845856	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
426	NCT01833572	Fudan University. 2013 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Preoperative Gefitinib for EGFR Mutant II-IIIa NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833572	Intervention
427	NCT02037997	Fudan University. 2016 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib, or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037997	Intervention
428	NCT04427475	Fudan University. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Prediction of Immunotherapeutic Effect of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427475	Intervention
429	NCT04425187	Fudan University. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Combined With Gefitinib in the Treatment of Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425187	Intervention
430	NCT04592666	Fudan University. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Almonertinib/Pemetrexed/Carboplatin in EGFR T790M+ Advanced Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592666	Intervention
431	NCT04764214	Fudan University. 2021 Feb 21. ClinicalTrials.gov: SBRT for Residual Oligometastases of NSCLC After 3rd Generation EGFR-TKIs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764214	Intervention
432	NCT02886195	Fujian Cancer Hospital. 2016 Sep 1. ClinicalTrials.gov: EGFR-TKIs Combine Chemotherapy as First-line Therapy for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886195	Population
433	NCT03341494	Fujian Cancer Hospital. 2017 Nov 14. ClinicalTrials.gov: EGFR Mutation Positive NSCLC Patients With Gefitinib and Thalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341494	Intervention
434	NCT03486496	Fujian Cancer Hospital. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Gefitinib and Berberine in the First-line Treatment of Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486496	Population
435	NCT03720873	Fujian Cancer Hospital. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: EGFR-TKIs Combine With Anlotinib as First-line Treatment for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720873	Population
436	NCT03790397	Fundaci n GECP. 2020 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790397	Intervention
437	NCT04512430	Fundaci n GECP. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Neo-DIANA: Neoadjuvant Treatment for EGFR Mutated Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04512430	Intervention
438	NCT03455829	G1 Therapeutics I. 2021 Jun 4. ClinicalTrials.gov: G1T38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455829	Intervention
439	NCT00996892	Genentech I. 2016 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cobimetinib in Combination With Pictilisib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996892	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
440	NCT01862081	Genentech I. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: A Dose-escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0032 in Combination With Docetaxel or With Paclitaxel in Patients With HER2-negative Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer or Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862081	Intervention
441	NCT03563716	Genentech I. 2021 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716	Population
442	NCT00855894	Genentech IRPA. 2013 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Erlotinib and Pertuzumab in Patients With Relapsed Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855894	Intervention
443	NCT03059641	Geneplus-Beijing Co.Ltd.Shanghai Chest Hospital. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Resistance and Clonal Evolution Assessed With Liquid Biopsy of NSCLC Patients in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059641	Population
444	NCT00460551	Genmab. 2011 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Zalutumumab in Combination With Chemo-Radiation in a Certain Type of Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460551	Intervention
445	NCT02762877	Genomic Health« I. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Concordance of Key Actionable Genomic Alterations as Assessed in Tumor Tissue and Plasma in Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762877	Endpunkte
446	NCT03976856	Genor Biopharma Co. LHML. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Genolimzumab (GB226) in Combination With Fruquintinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976856	Intervention
447	NCT02644889	GenoSaber. 2016 Jan 7. ClinicalTrials.gov: EGFR Mutation Detection From Advanced NSCLC Patient Tissue and Plasma in EGFR-TKI Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644889	Population
448	NCT02661009	GenoSaber Shanghai Pulmonary Hospital SCSYUSCH. 2016 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Human EGFR Mutations Quantitative Detection Kit (Real-time Fluorescent PCR Method). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661009	Population
449	NCT04486833	Genprex I. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: TUSC2-nanoparticles (GPX-001) and Osimertinib in Patients With Stage IV Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486833	Intervention
450	NCT00312377	Genzyme aSCS. 2016 Sep 30. ClinicalTrials.gov: ZACTIMA (an Anti-EGFR / Anti-VEGF Agent) Combined With Docetaxel Compared to Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312377	Population
451	NCT00404924	Genzyme aSCS. 2016 Sep 30. ClinicalTrials.gov: ZD6474 (ZACTIMA) Phase III Study in EGFR Failures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404924	Intervention
452	NCT00418886	Genzyme aSCS. 2021 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study Comparing ZD6474 in Combination With Pemetrexed and Pemetrexed Alone in 2nd Line NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418886	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
453	NCT02034097	GlaxoSmithKline. 2014 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Foretinib in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034097	Intervention
454	NCT00073008	GlaxoSmithKline. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral GW572016 In Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073008	Intervention
455	NCT00619424	GlaxoSmithKline. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study Of Pazopanib With Either Erlotinib Or Pemetrexed In Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619424	Intervention
456	NCT04581824	GlaxoSmithKline. 2021 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581824	Intervention
457	NCT03693612	GlaxoSmithKline MedImmune LLC. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: GSK3359609 Plus Tremelimumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693612	Intervention
458	NCT02293733	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2014 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293733	Studienstatus
459	NCT05049044	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie AstraZeneca. 2021 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Observational Prospective Study of Quality of Life in Unresectable TNM Stage III NSCLC (OBSTINATE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05049044	Population
460	NCT02876081	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Afatinib as Third- or Further-line Treatment for Patients With Stage IV Bronchial Adenocarcinoma, Harboring Wild-type EGFR, Expressing the Neurotensin - Neurotensin Receptor Complex. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876081	Population
461	NCT02328391	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon. 2014 Dez 31. ClinicalTrials.gov: STUDY OBSERVATIONAL OF ERLOTINIB AS SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH SQUAMOUS NSCLC AND EGFR NATIVE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328391	Population
462	NCT01717105	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon AstraZeneca Dynamic Solutions. 2012 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Observational Study to Characterize the Incidence of EGFR Mutation Positive and Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717105	Population
463	NCT01740804	Guangdong Association of Clinical Trials. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Dynamic Circulating Tumor Cell (CTC) Changes During the Chemotherapy in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740804	Population
464	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029858	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
465	NCT02095782	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Erlotinib for Lung Cancer With Low Abundance Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095782	Intervention
466	NCT02759614	Guangdong Association of Clinical Trials. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Compare Bevacizumab in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in NSCLC Patients Activating EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759614	Population
467	NCT03658928	Guangdong Association of Clinical Trials. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Retrospective Study on Overall Survival in Completely Resected Chinese NSCLC Patients With Adenocarcinoma Histology- ICAN Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658928	Studienstatus
468	NCT01933347	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Third-line Treatment of Gefitinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933347	Intervention
469	NCT02725918	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed vs Pemetrexed Plus Cisplatin in EGFR-mutant NSCLC Patients After First Line EGFR-TKIs Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725918	Population
470	NCT04339829	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Apr 9. ClinicalTrials.gov: An Open Label, Multicenter, Phase II Study of Dacomitinib for EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04339829	Intervention
471	NCT04575415	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Plus EGFR-TKIs in Chinese Patients With EGFR-mutant NSCLC: a Real-world Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575415	Intervention
472	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988607	Population
473	NCT02381808	Guangdong Association of Clinical Trials Boehringer Ingelheim. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Study on Potential Biomarkers Associated With Clinical Phenotype of EGFR-TKIs in No-small Cell Lung Cancer in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381808	Studienstatus
474	NCT04007835	Guangdong Association of Clinical Trials Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Treating Advanced NSCLC Patients With Acquired Resistance to EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007835	Intervention
475	NCT03574402	Guangdong Association of Clinical Trials Chinese Thoracic Oncology Group. 2020 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Phase II Umbrella Study Directed by Next Generation Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574402	Population
476	NCT01724801	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong Provincial People's Hospital. 2017 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Icotinib or Whole Brain Irradiation in EGFR-mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724801	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
477	NCT01405079	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong Provincial People's Hospital First Affiliated Hospital SYUSYUJPTHATH&IFHoCMU. 2020 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II-III(A-N1-N2) NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405079	Population
478	NCT01407822	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong Provincial People's Hospital Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Jilin Provincial Tumor Hospital Jiangsu Cancer Institute & Hospital Zhejiang Cancer Hospital Beijing Cancer Hospital S. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin as (Neo)Adjuvant Treatment in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407822	Population
479	NCT04841811	Guangdong Association of Clinical Trials Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Apr 12. ClinicalTrials.gov: ctDNA Guiding Treatment After Almonertinib Induction Therapy for EGFRm+ NSCLC in the MDT Diagnostic Model. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04841811	Intervention
480	NCT01404260	Guangdong Association of Clinical Trials The First Hospital of Jilin University Ruijin Hospital Fudan University Jiangsu Cancer Institute & Hospital Nanjing PLA General Hospital Wuxi No.4 People's Hospital The First Affiliated Hospital of Soochow Univers. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Intercalating and Maintenance Use of Iressa Versus Chemotherapy in Selected Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404260	Intervention
481	NCT03074864	Guangdong Provincial People's Hospital. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Targeted Treatment With Intercalated Radiotherapy in EGFR-mutant IIIA/IIIB NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074864	Population
482	NCT00614809	Guangdong Provincial People's Hospital GuangdongPPH. 2008 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Gefitinib for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614809	Intervention
483	NCT00663689	Guangdong Provincial People's Hospital GuangdongPPH. 2008 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Erlotinib for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663689	Studienstatus
484	NCT00600587	Guangdong Provincial People's Hospital GuangdongPPH. 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Induction Erlotinib Therapy in Stage III A (N2) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600587	Population
485	NCT03374280	Guangzhou Medical University. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed/Cisplatin Intercalating Gefitinib Treating EGFR Wild NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374280	Population
486	NCT03615443	Guardant Health I. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Noninvasive vs. Invasive Lung Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615443	Population
487	NCT03987087	Guizhou Medical University. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Randomized Study of Primary Tumor Radiotherapy for Patients With MPE Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987087	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
488	NCT02040064	Gustave Roussy CCGPA. 2016 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Efficacy of Tremelimumab in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040064	Intervention
489	NCT03611738	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Ceritinib Plus Docetaxel in ALK-Negative, EGFR WT Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611738	Population
490	NCT01859026	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Array BioPharma. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in NSCLC Harboring KRAS or EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859026	Intervention
491	NCT01999985	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Boehringer Ingelheim Bristol-Myers Squibb. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999985	Intervention
492	NCT00858403	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bristol-Myers Squibb. 2014 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Dasatinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCL) With Ex Vivo and In Vivo Assessment of Tumor Target Modulation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858403	Intervention
493	NCT00444015	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Phase I Dasatinib/Erlotinib in Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444015	Intervention
494	NCT00977548	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Genentech I. 2013 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Study for Myelodysplastic Syndrome (MDS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977548	Population
495	NCT01717807	Hadassah Medical Organization. 2012 Okt 30. ClinicalTrials.gov: C11-Erlotinib PET/CT as a Tool for Identification and Characterization of Tumor With High Expression of Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717807	Studienstatus
496	NCT05033691	Hadassah Medical Organization. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy of Osimertinib With Early Intervention SRS Treatment Compared to the Continuation of Osimertinib Alone, in Patients With EGFR Mutated NSCLC and Asymptomatic Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033691	Intervention
497	NCT04338243	Haihe Biopharma Co. L. 2020 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Glumetinib Combined With Osimertinib in the Treatment of Relapsed and Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed to Receive EGFR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338243	Intervention
498	NCT04270591	Haihe Biopharma Co. L. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Assessment of Anti-tumor and Safety in Glumetinib in Patients With c-MET-positive Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270591	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
499	NCT03727867	Haihua Yang Taizhou Hospital. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Early Stereotactic Body Radiation Therapy to the Primary Tumor in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727867	Intervention
500	NCT03053219	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. L. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Preliminary Evaluation of Safety and Efficacy by [14C] AC0010 Trail and Subsequent AC0010 Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053219	Intervention
501	NCT03058094	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. LClaHCAoMS. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing AC0010 and Chemotherapy in Patients With Advanced NSCLC Who Have Progressed Following Prior EGFR TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058094	Intervention
502	NCT03300115	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. LGPPH. 2019 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of the Efficacy and Safety of AC0010 in the Treatment of EGFR T790M Patients With Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300115	Intervention
503	NCT03856697	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. LGPPH. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Abivertinib Maleate Versus Gefitinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Sensitive EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856697	Intervention
504	NCT02330367	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. LGPPHABHCL. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010 in Patients With EGFR T790M Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330367	Intervention
505	NCT02738983	Hangzhou Cancer Hospital. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738983	Population
506	NCT01588145	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of HM61713 in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588145	Intervention
507	NCT02444819	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HM61713 as the 1st-line NSCLC Anticancer Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444819	Population
508	NCT04510415	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Olmutinib 600 mg QD in Patients With T790M-positive NSCLC After Treatment With an EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510415	Intervention
509	NCT04044170	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Pozitotinib in Patients With NSCLC Having EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044170	Intervention
510	NCT02485652	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of 2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485652	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
511	NCT02717221	Harbin Medical University. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: In Vivo EGFR Molecular Classification and Treatment Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717221	Intervention
512	NCT03031522	Harbin Medical University. 2020 Feb 21. ClinicalTrials.gov: EGFR Molecular Classification In Vivo. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031522	Intervention
513	NCT00820417	Harrison Clinical Research Merck KGaA DGA. 2009 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Study of the Combination Cetuximab/Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820417	Intervention
514	NCT01504542	Heat Biologics. 2013 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Immune Response and Safety of HS110 Vaccine in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504542	Intervention
515	NCT01515969	Heather Wakelee Genentech INSU. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Erlotinib and Dovitinib (TKI258) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515969	Intervention
516	NCT03634059	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Apatinib Plus EGFR-TKI as First Line Treatment in Patients With Non-squamous NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634059	Population
517	NCT00783471	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2010 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Intermittent-Erlotinib (Tarceva TM) in Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783471	Studienstatus
518	NCT03951233	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: K-RAS and EGFR in Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951233	Studienstatus
519	NCT04640870	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: The Molecular Epidemiology of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations in Patients With Advanced EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Afatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640870	Studienstatus
520	NCT03771404	Hellenic Oncology Research Group. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: NSCLC Heterogeneity in Early Stage Patients and Prediction of Relapse Using a Personalized 'Liquid Biopsy'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771404	Population
521	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771314	Intervention
522	NCT00615758	Hellenic Oncology Research Group University Hospital of Crete. 2009 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Erlotinib as 1st Line Treatment in NSCLC Stage IIIB/IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615758	Population
523	NCT02737774	Henan Cancer Hospital. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Alternating Icotinib and Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737774	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
524	NCT03457337	Henan Cancer Hospital. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: S-1 Plus Gefitinib Versus Gefitinib Monotherapy in Patients With EGFR-sensitive Mutation Advanced Non-squamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457337	Intervention
525	NCT04778800	Henan Cancer Hospital. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Dose Exploration Study of Almonertinib for EGFRm NSCLC Patients With Brain/Leptomeningeal Metastasis (ARTISTRY). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778800	Intervention
526	NCT03790228	Henan Cancer Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2020 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Combined With Pemetrexed And Carboplatin as First-line Treatment in Advanced Nonsquamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790228	Population
527	NCT02778893	Henan Provincial People's Hospital. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Conmana Combined With Thalidomide to Treat NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778893	Intervention
528	NCT03778138	Henan Provincial People's Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Study of Anlotinib Combined With Pemetrexed in Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778138	Intervention
529	NCT02500199	Hengrui Therapeutics I. 2021 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Pyrotinib in Patients With HER2-positive Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500199	Intervention
530	NCT04169178	Henlix I. 2020 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Evaluate Safety, Tolerability and PK of HLX55 in Patients With Advanced Solid Tumors With Different cMET Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169178	Intervention
531	NCT00556712	Hoffmann-La Roche. 2015 Feb 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556712	Population
532	NCT00556322	Hoffmann-La Roche. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) and Standard of Care Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556322	Population
533	NCT01342965	Hoffmann-La Roche. 2015 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) Versus Gemcitabine/Cisplatin as First-line Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342965	Population
534	NCT01287754	Hoffmann-La Roche. 2015 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Present EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287754	Population
535	NCT00883779	Hoffmann-La Roche. 2015 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) or Placebo in Combination With Platinum-Based Therapy as First Line Treatment in Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883779	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
536	NCT02000531	Hoffmann-La Roche. 2016 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Progression Free Survival (PFS) Using Erlotinib for Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) in Chinese Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000531	Population
537	NCT01609543	Hoffmann-La Roche. 2016 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Locally Advanced or Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609543	Population
538	NCT01372384	Hoffmann-La Roche. 2016 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced, Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Cancer Who Present Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372384	Population
539	NCT01250119	Hoffmann-La Roche. 2016 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Incidence of EGFR Mutation in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the UK, And of Tarceva (Erlotinib) as First-Line Therapy in EGFR Mutation Positive Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250119	Population
540	NCT02695849	Hoffmann-La Roche. 2016 Jul 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Prevalence of EGFR Mutations in Participants With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695849	Endpunkte
541	NCT02774278	Hoffmann-La Roche. 2016 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774278	Population
542	NCT01990261	Hoffmann-La Roche. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Tarceva After Failed Chemotherapy Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990261	Population
543	NCT01328951	Hoffmann-La Roche. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study of First-line Maintenance Erlotinib Versus Erlotinib at Disease Progression in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Platinum-Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328951	Population
544	NCT01887886	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Onartuzumab in Combination With Erlotinib in Patients With MET-Positive Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer Carrying an Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887886	Studienstatus
545	NCT01790217	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (GERTAC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790217	Population
546	NCT01512420	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene (WILT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512420	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
547	NCT01702714	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Study of RO5083945 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine or Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer of Squamous Histology Who Have Not Received Prior Chemotherapy for The Metastatic Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702714	Population
548	NCT01153984	Hoffmann-La Roche. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Biomarkers Impact on Participants Response to Erlotinib Treatment for First-line Non-Small Cell Lung Cancer With Endothelial Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153984	Population
549	NCT01723878	Hoffmann-La Roche. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: ASPET Study: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723878	Population
550	NCT02133508	Hoffmann-La Roche. 2017 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study Examining Long Response in Lung Cancer Patients Treated With Tarceva (Erlotinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133508	Population
551	NCT03321695	Hoffmann-La Roche. 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695	Studienstatus
552	NCT01378962	Hoffmann-La Roche. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TRIGGER). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378962	Population
553	NCT01310036	Hoffmann-La Roche. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) as First Line Therapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310036	Population
554	NCT01260181	Hoffmann-La Roche. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260181	Population
555	NCT01801111	Hoffmann-La Roche. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Alectinib (RO5424802) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Mutation and Failed Crizotinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111	Intervention
556	NCT02289833	Hoffmann-La Roche. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Trastuzumab Emtansine in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2 Immunohistochemistry (IHC)-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289833	Intervention
557	NCT01667562	Hoffmann-La Roche. 2019 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667562	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
558	NCT02013219	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219	Intervention
559	NCT02367781	Hoffmann-La Roche. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781	Intervention
560	NCT03178552	Hoffmann-La Roche. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552	Population
561	NCT04426825	Hoffmann-La Roche. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Patients With EGFR Mutation Positive Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04426825	Intervention
562	NCT05047250	Hoffmann-La Roche. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab Compared With Platinum Doublet Chemotherapy for PD-L1 Highly Expressed, Chemotherapy-Na +ve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047250	Population
563	NCT04294810	Hoffmann-La Roche. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Compared With Placebo in Combination With Atezolizumab in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294810	Population
564	NCT03782207	Hoffmann-La Roche. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782207	Studienstatus
565	NCT04194203	Hoffmann-La Roche. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel or Pemetrexed With or Without Atezolizumab in Chemotherapy-Na +ve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower151). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194203	Population
566	NCT01174563	Hoffmann-La Roche Clalit Health Services. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study on the Correlation Between Tarceva (Erlotinib) - Induced Rash and Efficacy in EGFR Mutated Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving First-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174563	Population
567	NCT04471428	Hoffmann-La Roche Exelixis. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Versus Docetaxel in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With an Anti-PD-L1/PD-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471428	
568	NCT02810262	Hospices Civils de Lyon. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Association of Bone and Metabolic Parameters With Overall Survival in Patients With Bone Metastases From Adenocarcinoma Lung Cancer (POUMOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810262	Intervention
569	NCT04878692	Hospices Civils de Lyon. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Cosmetic Product to Preserve Skin Conditions When Using Anti-EGFR Cancer Therapies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04878692	Intervention
570	NCT03171636	Hospital Erasto Gaertner AstraZeneca. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Frequency of EGFR and KRAS Mutations and Clinical-prognostic Correlation in Brazilian Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171636	Endpunkte
571	NCT05081674	Hospital Israelita Albert Einstein Ministry of Health B. 2021 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Brazilian Lung Immunotherapy Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081674	Intervention
572	NCT02484755	Huashan Hospital. 2015 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy With Gefitinib in Patients With USP8-mutated Cushing's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484755	Intervention
573	NCT04356118	Hui Bu Hebei Medical University. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Recombinant Human Endostatin in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356118	Intervention
574	NCT03624309	Hunan Cancer Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. LHPPH. 2020 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624309	Population
575	NCT04322578	Hunan Province Tumor Hospital. 2020 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Crizotinib or Standard Chemotherapy in Met Exon 14 Skipping Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322578	Population
576	NCT02098954	Hunan Province Tumor Hospital. 2020 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098954	Intervention
577	NCT03798743	Hunan Province Tumor Hospital. 2020 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Phase II Study on Sintilimab Combined With Docetaxel for Chemotherapy Failure Advanced NSCLC: the SUCCESS Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798743	Intervention
578	NCT03647592	Hunan Province Tumor Hospital. 2020 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Real World Study on Erlotinib/Gefitinib Combined With Bevacizumab in Advanced Non-aquamous Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647592	Intervention
579	NCT04324164	Hunan Province Tumor Hospital. 2020 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Survival Outcome of EGFR-TKI in Uncommon EGFR Mutant Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324164	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	NCT04322890	Hunan Province Tumor Hospital. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: PD-1 Antibody Plus Chemotherapy for TKI Failure Driver Gene Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322890	Studienstatus
581	NCT05059951	Hunan Province Tumor Hospital. 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: ICI-combined Strategies Presented With Promising Efficacy in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05059951	Intervention
582	NCT02976116	Hutchison Medipharma Limited. 2019 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Fruquintinib in Combination With Gefitinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976116	Intervention
583	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05009836	Intervention
584	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05015608	Population
585	NCT02897479	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of HMPL-504 in Lung Sarcomatoid Carcinoma and Other Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897479	Intervention
586	NCT04923945	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Savolitinib for Treating Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923945	Intervention
587	NCT02374645	Hutchison Medipharma Limited AstraZeneca. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Safety and Pharmacokinetics of Volitinib in Combination With Gefitinib in EGFR(+) NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374645	Intervention
588	NCT02416739	Il Yeong Park PDCNU. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Anticancer Activity of Nicotinamide on Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416739	Intervention
589	NCT03169738	ImmunityBio I. 2021 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738	Intervention
590	NCT01963715	ImmunoGen I. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of IMG289 in Adult Patients With EGFR-positive Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963715	Intervention
591	NCT02355431	Incyte Corporation. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Itacitinib in Combination With Erlotinib in Non Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355431	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
592	NCT02903914	Incyte Corporation. 2021 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Intervention
593	NCT02917993	Incyte Corporation AstraZeneca. 2021 Nov 12. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase 1/2 Study of Itacitinib in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917993	Intervention
594	NCT03802240	Innovent Biologics (Suzhou) Co.Ltd.. 2020 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Sintilimab T ₁ IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed + Cisplatin) for EGFRm + Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous NSCLC Patients After EGFR-TKI Treatment Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802240	Intervention
595	NCT04912687	Institut Bergoni [®] AstraZeneca. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Implementing Circulating Tumor DNA Analysis at Initial Diagnosis to Improve Management of Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04912687	Population
596	NCT02805530	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Radical Treatment of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805530	Population
597	NCT01542437	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	Studienstatus
598	NCT03071705	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Metformin Plus TKI Use in Patients With Non-Small Cell Lung Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071705	Population
599	NCT01880515	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2017 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Tetracycline as a Prophylaxis for Rash in Patients With NSCLC Receiving Treatment With BIBW2992 (Afatinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880515	Intervention
600	NCT03779191	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico Roche Pharma AG. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Alectinib in Combination With Bevacizumab in ALK Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779191	Population
601	NCT03623750	Instituto Oncológico Dr Rosell Bioven Europe MFAR. 2020 Sep 3. ClinicalTrials.gov: E GFR TKI and EGF-P TI C Ombination in EGFR mutA nt NSCL C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623750	Intervention
602	NCT04772235	Instituto Oncológico Dr Rosell Turning Point Therapeutics I. 2021 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04772235	Intervention
603	NCT01700582	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700582	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
604	NCT00775385	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Tailored Post-Surgical Therapy in Early Stage NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775385	Population
605	NCT01465854	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: French Biological Observatory on Lung Cancer in Never Smokers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465854	Population
606	NCT02716311	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Cetuximab With Afatinib for Patient With EGFR Mutated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716311	Population
607	NCT04233021	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib in Patients With a Lung Cancer With Brain or Leptomeningeal Metastases With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233021	Intervention
608	NCT03845270	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Her2-positive Lung Cancer Treated With Dedicated Drug. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03845270	Intervention
609	NCT00198380	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique AstraZeneca. 2010 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Treatment of Lung Adenocarcinoma With Bronchioloalveolar Feature. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198380	Intervention
610	NCT03452150	InventisBio Co. L. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452150	Intervention
611	NCT03861156	InventisBio Co. L. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: D-0316 in Patients With EGFR Positive Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861156	Intervention
612	NCT02991651	Io Therapeutics Dartmouth College. 2020 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Study of IRX4204 With Erlotinib in Previously Treated Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991651	Intervention
613	NCT03645928	Iovance Biotherapeutics I. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Intervention
614	NCT02319577	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro GI. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Plus vinorelbine in Advanced EGFR Mutated NSCLC. GENOA Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319577	Intervention
615	NCT02055144	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro GI. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Veristat as Predictor of Benefit of First Line Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients From Standard Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055144	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
616	NCT01784549	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro GIASLdCAOSGdMOSCCAOSM. 2014 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Customized Neoadjuvant Versus Standard Chemotherapy in NSCL Patients With Resectable Stage IIIA (N2)Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784549	Population
617	NCT01163058	Istituto Clinico Humanitas. 2010 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Tyrosine Kinase Inhibitors In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163058	Studienstatus
618	NCT01193959	Istituto Clinico Humanitas. 2010 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193959	Studienstatus
619	NCT04965701	Istituto Oncologico Veneto IRCCS. 2021 Jul 16. ClinicalTrials.gov: First Line Osimertinib in the Real World: an Inter-regional Prospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965701	Population
620	NCT03565003	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: A First-in-Human Study of JAB-3068 (SHP2 Inhibitor) in Adult Patients With Advanced Solid Tumors in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565003	Intervention
621	NCT03518554	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A First in Human, Dose Escalation Study of JAB-3068 (SHP2 Inhibitor) in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518554	Intervention
622	NCT04045496	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A First-in-Human, Phase 1 Study of JAB-3312 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045496	Intervention
623	NCT04121286	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study of JAB-3312 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121286	Intervention
624	NCT05002270	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: JAB-21822 Activity in Adult Patients With Advanced Solid Tumors Harboring KRAS G12C Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05002270	Population
625	NCT04599712	Janssen Research & Development L. 2021 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access With Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599712	Intervention
626	NCT02609776	Janssen Research & Development L. 2021 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776	Intervention
627	NCT04487080	Janssen Research & Development L. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487080	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
628	NCT04988295	Janssen Research & Development L. 2021 Nov 5. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988295	Intervention
629	NCT04538664	Janssen Research & Development L. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538664	Intervention
630	NCT04077463	Janssen Research & Development L. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077463	Intervention
631	NCT04075396	Janssen Research & Development LYC. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075396	Intervention
632	NCT04074967	Jason J.Luke MABUoP. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Nivolumab+Ipilimumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074967	Intervention
633	NCT02666755	Jian Zhang Air Force Military Medical University C. 2016 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Novel Detection System for Lung Cancer Curative Effect Monitoring. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666755	Studienstatus
634	NCT04143607	Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: ASK120067 Versus Gefitinib as First-line Treatment for EGFRm Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143607	Population
635	NCT03502850	Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of ASK120067 in Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502850	Intervention
636	NCT02981108	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2018 Jun 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, PK and Efficacy of HS-10296 in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981108	Intervention
637	NCT03849768	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety and Efficacy of HS-10296 as First-Line Treatment in Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849768	Intervention
638	NCT04687241	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage II-IIIb Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR-sensitive Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687241	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
639	NCT04923906	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Sensitizing EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923906	Population
640	NCT04951635	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study to Assess the Effects of Almonertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951635	Intervention
641	NCT04951648	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Almonertinib Versus Platinum-based Chemotherapy as First-line Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951648	Population
642	NCT02332512	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Study of Apatinib as 3rd/4th Line Treatment in Patients With Advanced Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332512	Population
643	NCT03083041	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: A Study of SHR-1210 in Combination With Apatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083041	Intervention
644	NCT03904823	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Famitinib in Combination With HS-10296 in Patients With EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904823	Intervention
645	NCT03666728	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2021 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study of SHR-1210 in Combination With BP102 in Subjects With Non-squamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666728	Intervention
646	NCT04447118	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2021 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Pyrotinib Versus Docetaxel in Patients With Advanced Non-squamous NSCLC Harboring a HER2 Exon 20 Mutation Who Failed Platinum Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447118	Studienstatus
647	NCT02852798	Jiangsu ShengDiYa Medicine Co. LDPH. 2016 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combined With Docetaxel Monotherapy as Second-line Therapy of Advanced EGFR WT, Non-squamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852798	Population
648	NCT02988141	Jianxing He AstraZeneca The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI Resistance Profile in Chinese Patients With Advanced EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988141	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
649	NCT02420405	Jiayuan Sun Shanghai Chest Hospital. 2017 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Mutation Detection of EBUS-TBNA Specimens Using NGS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420405	Endpunkte
650	NCT01714908	Jinming Yu Roche Pharma AG Shandong Cancer Hospital and Institute. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Erlotinib With Concurrent Radiotherapy in Unresectable NSCLC With Activating Mutation of EGFR in Exon 19 or 21. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714908	Intervention
651	NCT04285671	Jonsson Comprehensive Cancer Center Eli Lilly and Company Genentech I. 2021 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Necitumumab and Trastuzumab in Combination With Osimertinib for the Treatment of Refractory Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285671	Intervention
652	NCT02879994	Jonsson Comprehensive Cancer Center Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	Population
653	NCT00072072	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Celecoxib and Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072072	Studienstatus
654	NCT00364780	Kadmon Corporation L. 2012 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of XL647 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364780	Population
655	NCT00522145	Kadmon Corporation L. 2012 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of XL647 in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Responding to Treatment With Gefitinib or Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522145	Intervention
656	NCT02616393	Kadmon Corporation L. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of Tesevatinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR Activating Mutation, Prior Treatment With a Tyrosine Kinase Inhibitor, and Brain Metastases or Leptomeningeal Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616393	Intervention
657	NCT02151721	Kanazawa University. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151721	Intervention
658	NCT03228277	Konkuk University Medical Center Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Olmutinib Trial in T790M (+) NSCLC Patients Detected by Liquid Biopsy Using BALF Extracellular Vesicular DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228277	Intervention
659	NCT00125359	Konstantin Dragnev Ligand Pharmaceuticals Genentech IDMC. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Study of Tarceva and Targretin Oral Capsules in Patients With Advanced Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125359	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
660	NCT03382795	Korea University Guro Hospital Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.. 2021 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Retreatment With Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR Mutation Positive Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382795	Studienstatus
661	NCT03136523	Kostas N.Syrigos Oncology Center of Biochemical Education And Research. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Tissue Microarrays (TMAs) Construction in Lung Cancer Samples. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136523	Studienstatus
662	NCT01580735	Kyowa Kirin Co. L. 2015 Aug 18. ClinicalTrials.gov: ARQ 197 Plus Erlotinib in Patient With Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580735	Intervention
663	NCT01377376	Kyowa Kirin Co. L. 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377376	Population
664	NCT04864717	Lady Davis Institute. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Doxycycline vs Isotretinoin for Acneiform Eruptions of TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864717	Intervention
665	NCT02321293	Lady Davis Institute Jewish General Hospital. 2015 Sep 2. ClinicalTrials.gov: A Open-label Prospective Cohort Trial of Curcumin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) for EGFR - Mutant Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321293	Intervention
666	NCT00694603	Lecia V.Sequist Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Unity Health Toronto Bristol-Myers Squibb Massachusetts General Hospital. 2012 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Cetuximab as Therapy for Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Received Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694603	Intervention
667	NCT04459663	Li Zhang MSYU. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: JS001 Combination Therapy in NSCLC Negative Driving Gene After First-line Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459663	Intervention
668	NCT04695925	Li Zhang MSYU. 2021 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Phase III Study Comparing Osimertinib Monotherapy to Combination Therapy With Osimertinib, Carboplatin and Pemetrexed for Untreated Patients With Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Concurrent EGFR and TP53 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695925	Population
669	NCT05003037	Li Zhang MSYU. 2021 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Surufatinib Combined With Toripalimab and Chemotherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05003037	Population
670	NCT02006043	Li Zhang Sun Yat-sen University. 2015 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Evaluate Erlotinib Efficacy and Safety as the 2nd/3rd Treatment in NSCLC With EGFR M(-) and C-met(-). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006043	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
671	NCT04978753	Li-kun Chen Sun Yat-sen University. 2021 Jul 27. ClinicalTrials.gov: the Efficacy and Safety of Anlotinib Combined With Almonertinib in the First-line Treatment of Patients With Brain Metastases From EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04978753	Population
672	NCT03671538	Lingyu Luo The First Affiliated Hospital of Nanchang University. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Non Squamous NSCLC Patients With Anlotinib Combined With Pemetrexed and Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671538	Intervention
673	NCT00707252	Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport Polyphenon E International I. 2015 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Study of Polyphenon E in Addition to Erlotinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707252	Studienstatus
674	NCT03258671	LuBing Guizhou Medical University. 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: IMRT and Timing in Combination With EGFR TKI for Stage IV Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258671	Intervention
675	NCT04703153	Lucence Health Inc.. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: LIQUIK: LIQUId Biopsy for Detection of Actionable Genomic Biomarkers in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703153	Population
676	NCT00568841	Lung Cancer Group Cologne. 2009 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Sequential Positron Emission Tomography (PET) in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568841	Population
677	NCT04712877	Lung Cancer Mutation Consortium Lung Cancer Research Foundation. 2021 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Testing Tumor Tissue and Blood to Help Select Personalized Treatments for Patients With Suspected Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712877	Population
678	NCT02526537	Lunxu Liu West China Hospital. 2017 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Gefitinib for EGFR Sensitive Mutation Postoperative Stage Ib NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526537	Population
679	NCT03360929	LYZZ Alpha Holding Ltd Tigermed Consulting Co. L. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of AZD3759. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360929	Intervention
680	NCT00063258	M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Tarceva Surgery for Resectable Stage IIIA(N2) and IIIB (T4 N2) Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063258	Population
681	NCT04479306	M.D.Anderson Cancer Center. 2021 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Combination With Alisertib or Sapanisertib for the Treatment of Osimertinib-Resistant EGFR Mutant Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04479306	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
682	NCT04971187	M.D.Anderson Cancer Center. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Bintrafusp Alfa With Pemetrexed and Platinum-Based Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971187	Intervention
683	NCT05045404	M.D.Anderson Cancer Center. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Poziotinib and Ramucirumab for the Treatment of EGFR Exon 20 Mutant Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045404	Intervention
684	NCT05120960	M.D.Anderson Cancer Center. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05120960	Population
685	NCT00048087	M.D.Anderson Cancer Center AstraZeneca Aventis Pharmaceuticals. 2012 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Iressa/Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048087	Intervention
686	NCT02044601	M.D.Anderson Cancer Center Genentech I. 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Biomarker-Integrated Approach of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination Plus External Beam Radiation Therapy (BATTLE-XRT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044601	Intervention
687	NCT00563784	M.D.Anderson Cancer Center Genentech IUSDoD. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: TARCEVA (Erlotinib) in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784	Population
688	NCT00043823	M.D.Anderson Cancer Center Genentech IVCC. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Avastin and Tarceva for Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043823	Intervention
689	NCT00254384	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Cisplatin, and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage I-III Non-small Cell Lung Cancer Following Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254384	Population
690	NCT04013542	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Radiation Therapy in Treating Patients With Stage 2-3 Non-small Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04013542	Intervention
691	NCT05017025	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2021 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Aurora Kinase Inhibitor LY3295668 in Combination With Osimertinib for the Treatment of Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05017025	Intervention
692	NCT03410043	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI) National Comprehensive Cancer Network. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Osimertinib, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, NORTHSTAR Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410043	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
693	NCT03066206	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Pozitotinib in EGFR Exon 20 Mutant Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066206	Intervention
694	NCT02321540	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute (NCI). 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Intervention
695	NCT01320059	M.D.Anderson Cancer Center United States Department of Defense. 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Study of 18F-Fluoro-PEG6-IPQA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320059	Intervention
696	NCT00402896	M.D.Anderson Cancer Center United States Department of Defense AstraZeneca. 2016 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Malignant Pleural Effusion With ZD6474. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402896	Intervention
697	NCT01799382	Maggiore Bellaria Hospital B. 2014 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Role of Rapid On-site Evaluation for Mutational Analysis of EBUS-TBNA Specimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799382	Intervention
698	NCT03603184	Mario Negri Institute for Pharmacological Research Hoffmann-La Roche. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AfTEnd. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603184	Population
699	NCT04335292	Mark Vincent AstraZeneca Lawson Health Research Institute. 2021 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer With Osimertinib Third-line Rechallenge. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335292	Intervention
700	NCT03810066	Martin Schuler PDmUtD. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810066	Intervention
701	NCT00622674	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622674	Intervention
702	NCT00411047	Massachusetts General Hospital. 2013 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411047	Population
703	NCT01854034	Massachusetts General Hospital. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of AUY922 in NSCLC Patients With Exon 20 Insertion Mutations in EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854034	Intervention
704	NCT01553942	Massachusetts General Hospital. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	Studienstatus
705	NCT04900935	Massachusetts General Hospital American Lung Association. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Patient-centered, Optimal Integration of Survivorship and Palliative Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04900935	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
706	NCT03256136	Massachusetts General Hospital Bristol-Myers Squibb. 2020 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Nivolumab in Combination With Chemotherapy, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Advanced EGFR-Mutant or ALK-Rearranged NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256136	Intervention
707	NCT00567359	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Patients With Resected, Early Stage NSCLC With Confirmed Mutations in the EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567359	Population
708	NCT01734915	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Memorial Sloan Kettering Cancer Center M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Detecting EGFR T790M Mutations From Circulating Tumor Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734915	Intervention
709	NCT01026844	Massachusetts General Hospital Genentech I. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine With or Without Erlotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026844	Intervention
710	NCT02314364	Massachusetts General Hospital National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314364	Intervention
711	NCT01746251	Massachusetts General Hospital National Comprehensive Cancer Network. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	Population
712	NCT03292133	Massachusetts General Hospital Novartis. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: A Study of EGF816 and Gefitinib in TKI-naïve EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292133	Intervention
713	NCT02750215	Massachusetts General Hospital Novartis. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Capmatinib (INC280) in NSCLC Patients With MET Exon 14 Alterations Who Have Received Prior MET Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750215	Intervention
714	NCT00977470	Massachusetts General Hospital Stanford University Yale University University of Maryland CPGI. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Erlotinib With or Without Hydroxychloroquine in Chemo-Naïve Advanced NSCLC and (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977470	Population
715	NCT01074177	Massachusetts General Hospital University of Texas Boehringer Ingelheim. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074177	Population
716	NCT00955149	Mayo Clinic Genentech I. 2014 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Erlotinib for Chemoprevention in Trisomy 7 Positive Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955149	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
717	NCT04197934	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI) FDA Office of Orphan Products Development Wayshine Biopharm I. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: WSD0922-FU for the Treatment of Glioblastoma, Anaplastic Astrocytoma, or Non-small Cell Lung Cancer With Central Nervous System Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197934	Studienstatus
718	NCT01480141	Medical University of South Carolina Boehringer Ingelheim. 2013 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	Studienstatus
719	NCT03571360	Medical University of Vienna. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360	Population
720	NCT02146118	MedicalLogic Kosin University Gospel Hospital. 2014 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Assess Efficacy of Combined Treatment With Erlotinib (Tarceva) and Silybin-phytosome (Siliphos) in Patients With EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146118	Intervention
721	NCT03811652	MedImmune LLC. 2019 Dez 30. ClinicalTrials.gov: A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811652	Intervention
722	NCT02503774	MedImmune LLC. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: MEDI9447 Alone and in Combination With MEDI4736 in Adult Subjects With Select Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503774	Intervention
723	NCT03381274	MedImmune LLC. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Oleclumab (MEDI9447) EGFRm NSCLC Novel Combination Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381274	Intervention
724	NCT04824079	Medolution Ltd.. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Keynatinib in Treated Patients With NSCLC and Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04824079	Intervention
725	NCT04515979	MedPacto I. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Vactosertib in Combination With Pembrolizumab for PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515979	Intervention
726	NCT02841579	MedSIR AstraZeneca. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841579	Population
727	NCT00588445	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial to Correlate Radiographic Response Induced By Gefitinib With Mutations in the Protein-Tyrosine Kinase Domain of the EGF Receptor Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588445	Intervention
728	NCT00579683	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Registry for Patients With Acquired Resistance to Small Molecule Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579683	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
729	NCT02450591	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Local Therapies for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Sensitizing EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450591	Intervention
730	NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810807	Intervention
731	NCT03808662	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Randomized Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Breast and Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808662	Intervention
732	NCT00988169	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ascenta Therapeutics. 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and AT-101 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988169	Intervention
733	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech I. 2020 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803203	Intervention
734	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca GUARDANT HEALTH. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410796	Intervention
735	NCT01836341	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Boehringer Ingelheim National Comprehensive Cancer Network. 2013 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836341	Intervention
736	NCT00577707	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech I. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Chemotherapy for Patients With Stage IB-III A NSCLC With EGFR Mutations (ECON). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577707	Population
737	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965090	Intervention
738	NCT00148798	Merck KGaA DG. 2014 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Study of Cisplatin/Vinorelbine +/- Cetuximab as First-line Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (FLEX). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148798	Population
739	NCT00842712	Merck KGaA DG. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Cilengitide and Cetuximab in Combination With Platinum-based Chemotherapy as First-line Treatment for Subjects With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842712	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
740	NCT01982955	Merck KGaA DG. 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Tepotinib With Gefitinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (INSIGHT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982955	Intervention
741	NCT00954512	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Study of Robatumumab (SCH 717454, MK-7454) in Combination With Different Treatment Regimens in Participants With Advanced Solid Tumors (P04722, MK-7454-004). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954512	Intervention
742	NCT03515837	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837	Intervention
743	NCT00994123	Merrimack Pharmaceuticals. 2016 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study of MM-121 Combination Therapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994123	Population
744	NCT02538627	Merrimack Pharmaceuticals. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Phase I Combination Study of MM-151 With MM-121, MM-141, or Trametinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538627	Intervention
745	NCT01520389	Merrimack Pharmaceuticals. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Safety Study of the Drug MM-151 in Patients With Advanced Solid Tumors Resisting Ordinary Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520389	Intervention
746	NCT01451632	Merrimack Pharmaceuticals Sanofi. 2016 Sep 8. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of MM-121 With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01451632	Intervention
747	NCT04868877	Merus N.V.. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study Evaluating MCLA-129, a Human Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific Antibody, in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868877	Intervention
748	NCT04413201	Michael Hopp Boehringer Ingelheim Johannes Gutenberg University Mainz. 2021 Nov 12. ClinicalTrials.gov: AFAMOSI: Efficacy and Safety of Afatinib Followed by Osimertinib Compared to Osimertinib in Patients With EGFRmutated/T790M Mutation Negative Nonsquamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413201	Intervention
749	NCT01045421	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Alisertib in Adults With Nonhematological Malignancies, Followed by Alisertib in Lung, Breast, Head and Neck or Gastroesophageal Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045421	Intervention
750	NCT04129502	Millennium Pharmaceuticals IT. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: TAK-788 as First-line Treatment Versus Platinum-Based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129502	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
751	NCT02716116	Millennium Pharmaceuticals IT. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-788 in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716116	Intervention
752	NCT04535557	Millennium Pharmaceuticals IT. 2021 Sep 27. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Mobocertinib in Refractory Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon20 Insertion Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535557	Intervention
753	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: MP0250 DARPIn _T « Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418532	Intervention
754	NCT04806412	Naestved Hospital. 2021 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Oncodrivern in Malignant Pleural Effusions Associated With Non-small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806412	Studienstatus
755	NCT02272127	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2014 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy Plus Icotinib to Treat EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272127	Intervention
756	NCT02430974	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy of NSCLC With or Without Icotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430974	Population
757	NCT03983811	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Chemotherapy With or Without Intercalated Icotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983811	Population
758	NCT02513355	Nanjing NingQi Medicine Science and Technology Co. L. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Endostar Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Multi-center Clinical Research. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355	Intervention
759	NCT03603262	Nanjing Sanhome Pharmaceutical CL. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SH-1028 in Patients With Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603262	Intervention
760	NCT03823807	Nanjing Sanhome Pharmaceutical CL. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SH-1028 in Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823807	Intervention
761	NCT04239833	Nanjing Sanhome Pharmaceutical CL. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Study of SH-1028 Tablets Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239833	Intervention
762	NCT04843033	Nanjing Sanhome Pharmaceutical CL. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Safety and Tolerability of SH3809 Tablet in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843033	Intervention
763	NCT03865511	Nantes University Hospital AstraZeneca. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865511	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
764	NCT00452244	National Cancer Center K. 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Simvastatin in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452244	Intervention
765	NCT01156545	National Cancer Center KBI. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	Studienstatus
766	NCT01470716	National Cancer Center KHR. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Erlotinib for Operable Stage II or IIIA NSCLC With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470716	Population
767	NCT01027676	National Cancer Center KMS&DC. 2013 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat and Gefitinib in Relapsed/ or Refractory Patients With Advanced Non-small Cell Carcinoma (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027676	Intervention
768	NCT03126799	National Cancer Center KRKcL. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva vs. Avastin+Tarceva for Advanced NSCLC With EGFR m(+). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126799	Population
769	NCT00620269	National Cancer Center KRPAP. 2011 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Induction Chemotherapy Followed by CCRT According to EGFR Mutation Status in NSCLC III. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620269	Intervention
770	NCT02991924	National Cancer Center KSNUHSMCAMCSNUBH. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Risk Factors of Medistinal Metastasis in Endoscopic Staging of Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991924	Studienstatus
771	NCT03711422	National Cancer Centre S. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Afatinib on CNS Metastases and LMD in EGFR Mutation Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711422	Studienstatus
772	NCT02804776	National Cancer Centre S. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: PRe-Operative Gefitinib in Resectable EGFR Mutation Positive Lung Cancer With Sector Sequencing for Biomarker Discovery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804776	Intervention
773	NCT01570296	National Cancer Centre SN. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Trial of Gefitinib in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, With Enrichment for Patients Whose Tumours Harbour Molecular Alterations of PI3K Pathway and Known to Overexpress EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570296	Intervention
774	NCT03091491	National Cancer Centre SNUHSJHS. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of Nivolumab Verses Nivolumab and Ipilimumab Combination in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091491	Studienstatus
775	NCT04027647	National Cancer Centre SP. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Dacomitinib in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027647	Intervention
776	NCT04946968	National Cancer Centre SSTCCCSIoSGIoS. 2021 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Phase-2 Dacomitinib Study on Patients With EGFR-Driven Advanced Solid Tumours With Low EGFR-AS1 IncRNA Expr or Other Novel Emerging Biomarkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946968	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
777	NCT00063895	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer, or Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063895	Studienstatus
778	NCT00042835	National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042835	Intervention
779	NCT00029003	National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029003	Intervention
780	NCT00062101	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Celecoxib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062101	Population
781	NCT00087269	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087269	Population
782	NCT00079235	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 16. ClinicalTrials.gov: CCI-779 in Treating Patients With Stage IIIB (With Pleural Effusion) or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079235	Intervention
783	NCT00085280	National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085280	Population
784	NCT00049543	National Cancer Institute (NCI). 2015 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Stage IB, II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Was Completely Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049543	Population
785	NCT00397384	National Cancer Institute (NCI). 2015 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer, Head and Neck Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, or Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397384	Intervention
786	NCT00459342	National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Dasatinib in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459342	Intervention
787	NCT01866410	National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib-S-Malate and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866410	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
788	NCT00126581	National Cancer Institute (NCI). 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126581	Population
789	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). 2021 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Nectinmab in Treating Patients With EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
790	NCT02971501	National Cancer Institute (NCI). 2021 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971501	Intervention
791	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention
792	NCT03468985	National Cancer Institute (NCI). 2021 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Nivolumab, Cabozantinib S-Malate, and Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468985	Intervention
793	NCT03831932	National Cancer Institute (NCI). 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831932	Intervention
794	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Testing the Combination of MLN0128 (TAK-228) and AZD9291 in Advanced EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Intervention
795	NCT02535338	National Cancer Institute (NCI). 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Onalespib Lactate in Treating Patients With Recurrent or Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535338	Intervention
796	NCT02193282	National Cancer Institute (NCI). 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193282	Studienstatus
797	NCT01708954	National Cancer Institute (NCI). 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Cabozantinib-s-Malate Alone or in Combination as Second or Third Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708954	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
798	NCT03191149	National Cancer Institute (NCI). 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191149	Intervention
799	NCT04181060	National Cancer Institute (NCI). 2021 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181060	Intervention
800	NCT02194738	National Cancer Institute (NCI). 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Population
801	NCT00738881	National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group B Eastern Cooperative Oncology Group NCIC Clinical Trials Group Southwest Oncology Group. 2015 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium or Erlotinib Hydrochloride as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738881	Population
802	NCT01193868	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2015 Nov 18. ClinicalTrials.gov: RO4929097 in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Recently Completed Treatment With Front-Line Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193868	Intervention
803	NCT00098254	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2012 Mai 2. ClinicalTrials.gov: BAY 43-9006 (Sorafenib) to Treat Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098254	Intervention
804	NCT02192541	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Ganetespib and Ziv-Aflibercept in Refractory Gastrointestinal Carcinomas, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinomas, Urothelial Carcinomas, and Sarcomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192541	Intervention
805	NCT01255150	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Frequency of EGFR Mutations in Latinos/Hispanics With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01255150	Intervention
806	NCT01441128	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: - 02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441128	Studienstatus
807	NCT04027946	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027946	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
808	NCT02759835	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759835	Intervention
809	NCT04538378	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Olaparib (LYNPARZA) Plus Durvalumab (IMFINZI) in EGFR-Mutated Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538378	Intervention
810	NCT01730118	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Ad/HER2/Neu Dendritic Cell Cancer Vaccine Testing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730118	Population
811	NCT01306045	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, and Thymic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306045	Studienstatus
812	NCT01822496	National Cancer Institute (NCI) NRG Oncology. 2019 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496	Intervention
813	NCT01229150	National Cancer Institute (NCI) University of California DUoCUoSCCoHMCNIoHCCC. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of AZD6244 (Mitogen-activated Protein Kinase Inhibitor) MEK-Inhibitor With Erlotinib in KRAS Wild Type Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and a Randomized Phase II Study of AZD6244 With Erlotinib in Mutant KRAS Adva... https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229150	Population
814	NCT02633189	National Cancer Institute N. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Bevacizumab + Erlotinib vs Erlotinib Alone as First Line Treatment of Patients With EGFR Mutated Advanced Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633189	Population
815	NCT00903292	National Cheng-Kung University Hospital. 2009 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Tailored Second Line Treatment by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903292	Studienstatus
816	NCT01320501	National Guard Health Affairs. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Experience of Erlotinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320501	Studienstatus
817	NCT03246854	National Health Research Institutes T. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: A Study of DBPR112 in Patients With Head and Neck Cancer and EGFR Mutated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246854	Intervention
818	NCT04849481	National Health Research Institutes T. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: The Research Plan of Taiwan Precision Medicine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04849481	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
819	NCT01023828	National Institute of Cancerology Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2012 Jun 29. ClinicalTrials.gov: K-RAS Oncogene Mutation in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Associated With Exposure to Wood Smoke and Tobacco Smoking: Therapeutic Implications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023828	Studienstatus
820	NCT01718847	National OncoVenture Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2015 Aug 14. ClinicalTrials.gov: NOV120101 Phase 2 Study in NSCLC Patients With Acquired Resistance to 1st Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718847	Intervention
821	NCT00173875	National Taiwan University Hospital. 2007 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Iressa as a First-Line Treatment in Chemonaive Patients With Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173875	Population
822	NCT00173524	National Taiwan University Hospital. 2009 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Pharmacoeconomic Assessment IRESSA in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173524	Intervention
823	NCT00752076	National Taiwan University Hospital. 2009 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Detection of EGFR Mutation in Malignant Pleural Effusion of Lung Cancer Patients and Cancer Cell Lines Establishment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752076	Publikationstyp
824	NCT01089894	National Taiwan University Hospital. 2010 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Clinical Application of 18F-3'-Fluoro-3'-Deoxy-L-thymidine (18F-FLT) Positron Emission Tomography (PET) in Lung Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089894	Intervention
825	NCT01359436	National Taiwan University Hospital. 2012 Nov 15. ClinicalTrials.gov: e- Ab Sensor-based Real-time Detection of Mutant EGFR in Clinical Specimens From Patients of Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359436	Studienstatus
826	NCT01147211	National Taiwan University Hospital. 2013 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Dose Defining Study For MK-2206 Combined With Gefitinib In Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147211	Intervention
827	NCT02036359	National Taiwan University Hospital. 2014 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Monotherapy Versus Docetaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Patients of stage IIIA Lung ca. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036359	Population
828	NCT02422628	National Taiwan University Hospital. 2016 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Correlation Between EGFR Mutation Using cfDNAs and Circulating Tumor Cells in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422628	Studienstatus
829	NCT02655536	National Taiwan University Hospital. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Erlotinib in Lung Cancer With Brain Metastases, a Phase II Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655536	Studienstatus
830	NCT02025114	National Taiwan University Hospital. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Selumetinib in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025114	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
831	NCT01922583	National Taiwan University Hospital. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922583	Intervention
832	NCT04018183	National Taiwan University Hospital. 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: The Role of Protein Tyrosine Kinase 7 (PTK7) in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018183	Studienstatus
833	NCT04147351	National Taiwan University Hospital. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: 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/show/NCT04147351	Studienstatus
834	NCT01774526	National University Hospital S. 2013 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Molecular Epidemiology of Lung Adenocarcinoma in Multi-ethnic Asian Phenotype. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774526	Studienstatus
835	NCT01100827	National University Hospital S. 2013 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Molecular Epidemiology Study in Singapore Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Histology to Assess Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100827	Intervention
836	NCT01100840	National University Hospital S. 2013 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840	Intervention
837	NCT00717847	National University Hospital S. 2013 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Serum Protein Profiling in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib or Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717847	Studienstatus
838	NCT00717002	National University Hospital S. 2013 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Detection of EGFR Mutations in the Blood of Patients With Non-small Cell Lung Cancer: a Feasibility Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717002	Intervention
839	NCT00958555	National University Hospital S. 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Predictive and Prognostic Markers in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958555	Studienstatus
840	NCT01193829	National University Hospital S. 2014 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Development of Circulating Tumour Cell Molecular Diagnostics Using a Novel Microfluidic Device. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193829	Intervention
841	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037331	Intervention
842	NCT02811354	National University Hospital SASCRI. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811354	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
843	NCT04909073	National University Hospital SBI. 2021 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Afatinib 30 mg Daily. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909073	Studienstatus
844	NCT00809237	National University Hospital SMGHA. 2013 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine and Gefitinib to Treat Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809237	Intervention
845	NCT04528836	Navire Pharma Inc. aBc. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: First-in-Human Study of the SHP2 Inhibitor BBP-398 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04528836	Intervention
846	NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group Pfizer Canadian Cancer Trials Group. 2020 Apr 22. ClinicalTrials.gov: PF-00299804 in Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Not Responding to Standard Therapy for Advanced or Metastatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000025	Intervention
847	NCT04880863	NeoTX Therapeutics Ltd. Translational Drug Development. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Naptumomab Estafenatox (NAP) in Combination With Docetaxel Following Obinutuzumab Pretreatment in Subjects With Checkpoint Inhibitor Pretreated Advanced or Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880863	Intervention
848	NCT03371992	Nilogen Oncosystems Henry Ford Health System. 2020 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992	Studienstatus
849	NCT04464967	NKGen Biotech I. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Efficacy of SNK01 in Combination With Trastuzumab or Cetuximab in Subjects With Advanced HER2 or EGFR Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464967	Intervention
850	NCT05099549	NKGen Biotech IAG. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Anti-Tumor Activity of AFM24 in Combination With SNK01 in Subjects With Advanced/Metastatic EGFR-Expressing Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05099549	Intervention
851	NCT04872634	NKMAX Co. L. 2021 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Anti-tumor Activity of SNK01 (NK Cells) Administered in Combination With Chemotherapy or Chemotherapy / Cetuximab in Local Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04872634	Intervention
852	NCT01259089	Northwestern University Robert H. Lurie Cancer Center. 2019 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Hsp90 Inhibitor AUY922 and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259089	Intervention
853	NCT01124864	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: A Study of AUY922 in Non-small-cell Lung Cancer Patients Who Have Received Previous Two Lines of Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124864	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
854	NCT00124280	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Study Investigating the Effect of Everolimus Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124280	Intervention
855	NCT03240393	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Chinese Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240393	Population
856	NCT01646125	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jul 24. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy of AUY922 vs Pemetrexed or Docetaxel in NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646125	Studienstatus
857	NCT03529084	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of Nazartinib (EGF816) Versus Erlotinib/Gefitinib in First-line Locally Advanced / Metastatic NSCLC With EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529084	Population
858	NCT02468661	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468661	Population
859	NCT04460729	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Capmatinib in Subjects With MET Exon 14 Skipping Mutation Positive, Advanced, NSCLC With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460729	Intervention
860	NCT01610336	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of INC280 and Gefitinib in Patients With EGFR Mutated, c-MET-amplified NSCLC Who Have Progressed After EGFRi Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610336	Intervention
861	NCT02323126	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323126	Intervention
862	NCT03333343	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333343	Intervention
863	NCT03114319	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of TNO155 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114319	Intervention
864	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Aug 13. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
865	NCT04741789	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Treatment Plan CINC280A02001M to Provide Access to Capmatinib, for MET Exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04741789	Population
866	NCT04677595	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Study of Capmatinib in Chinese Adult Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677595	Population
867	NCT02335944	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of EGFR-TKI EGF816 in Combination With cMET Inhibitor INC280 in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335944	Studienstatus
868	NCT02414139	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Geometry Mono-1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414139	Population
869	NCT04139317	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in NSCLC With PD-L1 ≥ 50%. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139317	Population
870	NCT03647488	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Study of Capmatinib and Spartalizumab Combination Therapy vs Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647488	Population
871	NCT04926831	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Phase II of Neoadjuvant and Adjuvant Capmatinib in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04926831	Intervention
872	NCT05110196	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Phase IV Study of Capmatinib in Indian Patients With MET Exon 14 Skipping Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05110196	Population
873	NCT04816214	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Efficacy and Safety of Capmatinib in Combination With Osimertinib in Adult Subjects With Non-small Cell Lung Cancers as Second Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04816214	Intervention
874	NCT04323436	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Study of Capmatinib and Spartalizumab/Placebo in Advanced NSCLC Patients With MET Exon 14 Skipping Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323436	Intervention
875	NCT04575025	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Special Drug Use-results Surveillance of Tabrecta Tablets. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575025	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
876	NCT04427072	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Study of Capmatinib Efficacy in Comparison With Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427072	Studienstatus
877	NCT04780568	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Tegavivint as First-Line Therapy for the Treatment of Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780568	Population
878	NCT00754923	Ohio State University Comprehensive Cancer Center Bayer. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Treating Non-Smokers or Former Light Smokers With Relapsed or Refractory Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754923	Intervention
879	NCT04120454	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120454	Studienstatus
880	NCT04140526	OncoC4 INCIN. 2021 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Intervention
881	NCT00861627	Oncolytics Biotech. 2015 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of REOLYSIN™ in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS or EGFR Activation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861627	Intervention
882	NCT00294762	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2012 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Erlotinib (Tarceva) as a Single Agent or Intercalated With Combination Chemotherapy in Patients With EGFR Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294762	Population
883	NCT00085839	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2012 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Erlotinib vs. Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085839	Population
884	NCT00373425	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2015 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) After Surgery With or Without Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Patients Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Positive Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373425	Population
885	NCT00072631	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Erlotinib (Tarceva (Trademark), OSI-774) in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072631	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
886	NCT00036647	OSI Pharmaceuticals Canadian Cancer Trials Group Astellas Pharma Inc. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: OSI-774 (Tarceva) in Treating Patients With Stage III or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036647	Studienstatus
887	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 2020 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	Intervention
888	NCT03458455	Oslo University Hospital Hospital of Southern Norway Trust Ostfold Hospital Trust St.Olavs Hospital Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute University Medical Center Groningen University of Texas Southwestern Medical Center South-East. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455	Studienstatus
889	NCT01904916	P.O.Witteveen The Netherlands Cancer Institute Erasmus Medical Center UMC Utrecht. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: CPCT-05 Biopsy Protocol Patient Selection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904916	Intervention
890	NCT00137839	Pasi A.Janne MPDCIMGHBaWHBIDMCGI. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Women With Previously Untreated Adenocarcinoma of the Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137839	Population
891	NCT04768491	Peking Union Medical College. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Dacomitinib Treatment Followed by 3rd Generation EGFR-TKI in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768491	Intervention
892	NCT01746277	Peking Union Medical College Hospital. 2012 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy Sequenced by or Combined With EGFR-TKIs for NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746277	Studienstatus
893	NCT01749072	Peking Union Medical College Hospital. 2012 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Vinorelbine-ifosfamide Versus Gefitinib for EGFR Gene Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749072	Population
894	NCT01755923	Peking Union Medical College Hospital. 2012 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Gefitinib or Docetaxel as Second Line Therapy for Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755923	Population
895	NCT02803619	Peking Union Medical College Hospital. 2016 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Multi-center Prospective Observational Biomarker Study on EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer Patients With Leptomeningeal Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803619	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
896	NCT01382992	Peking Union Medical College Hospital Peking University People's Hospital. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Retrospective EGFR Mutation Status Study in Chinese NSCLC Patients Using Paired Plasma and Tissue Samples. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382992	Intervention
897	NCT03050411	Peking University Third Hospital. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050411	Intervention
898	NCT02407366	People's Hospital of Guangxi. 2015 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Icotinib With Concurrent Radiotherapy vs. Chemoradiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407366	Intervention
899	NCT02228421	PeriPharm Personalized Medicine Partnership for Cancer Jewish General Hospital. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228421	Intervention
900	NCT00321815	Pfizer. 2010 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Trial Of Erlotinib With Or Without PF-3512676 In Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321815	Studienstatus
901	NCT00971191	Pfizer. 2012 Jun 22. ClinicalTrials.gov: A Study In Patients Who Will Undergo Surgical Removal Of Non-Small Cell Lung Cancer To Evaluate Molecular Changes That Occur In Tumor Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971191	Population
902	NCT00265317	Pfizer. 2013 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Study In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Testing If Erlotinib Plus SU011248 (Sunitinib) Is Better Than Erlotinib Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265317	Population
903	NCT00728390	Pfizer. 2013 Okt 8. ClinicalTrials.gov: A Safety And Efficacy Study Of The Combination Of Oral PF-00299804 And Intravenous CP-751,871 Given Every 3 Weeks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728390	Intervention
904	NCT02297425	Pfizer. 2015 Jan 12. ClinicalTrials.gov: A Study For Patients With EGFRm (Epidermal Growth Factor Receptor Mutant) Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297425	Intervention
905	NCT00769067	Pfizer. 2015 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial Of PF-00299804 Taken Orally Versus Erlotinib Taken Orally For Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After One Or Two Prior Chemotherapy Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769067	Population
906	NCT01121575	Pfizer. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575	Intervention
907	NCT00965731	Pfizer. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF-02341066, In Patients With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965731	Population
908	NCT01858389	Pfizer. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858389	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
909	NCT00818441	Pfizer. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Dacomitinib (PF-00299804) As A Single Oral Agent In Selected Patients With Adenocarcinoma Of The Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818441	Intervention
910	NCT01465802	Pfizer. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Advanced NSCLC Patients (Post Chemo Or Select First Line) To Evaluate Prophylactic Intervention On Derm And GI AEs And PRO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465802	Intervention
911	NCT00548093	Pfizer. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: PF-00299804 As A Single Agent, In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Chemotherapy And Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548093	Intervention
912	NCT02304406	Pfizer. 2019 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Retrospective Epidemiology Study Of ALK Rearrangement In Non-Small Cell Lung Cancer Patients In The Middle East & North Africa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304406	Population
913	NCT01337765	Pfizer. 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BEZ235 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337765	Intervention
914	NCT00553254	Pfizer. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Trial Of PF-00299804 In Patients With Advanced Refractory Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553254	Intervention
915	NCT04155541	Pfizer. 2021 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Special Investigation for VIZIMPRO Tablets (Secondary Data Collection Study; Safety and Efficacy of VIZIMPRO Under Japanese Medical Practice). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155541	Intervention
916	NCT04721106	Pfizer. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Korea Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Vizimpro. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04721106	Intervention
917	NCT02349633	Pfizer. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633	Intervention
918	NCT04511533	Pfizer. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Dacomitinib for Treatment of Patients in India With Metastatic Non Small Cell Lung Cancer With EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511533	Intervention
919	NCT01774721	Pfizer. 2021 Jul 30. ClinicalTrials.gov: ARCHER1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721	Intervention
920	NCT04800822	Pfizer. 2021 Jul 30. ClinicalTrials.gov: PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800822	Intervention
921	NCT04609319	Pfizer. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Real World Utilization and Outcomes With Dacomitinib First Line Treatment for EGFR Mutation-positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Among Asian Patients - A Multi Center Chart Review. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609319	Population
922	NCT00585195	Pfizer. 2021 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral PF-02341066, A C-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585195	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
923	NCT04553133	Pfizer. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: PF-07104091 as a Single Agent and in Combination Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553133	Intervention
924	NCT01631279	Proacta I. 2014 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Trial of PR610 Treating Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631279	Intervention
925	NCT01215474	Provitro GmbH AstraZeneca Charite University BG. 2011 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Pathomolecular Analysis of Rare EGFR Mutations in Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215474	Intervention
926	NCT00266877	Puma Biotechnology I. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety Of HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266877	Intervention
927	NCT01953926	Puma Biotechnology I. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Basket Study of Neratinib in Participants With Solid Tumors Harboring Somatic HER2 or EGFR Exon 18 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953926	Intervention
928	NCT04755738	Qianfoshan Hospital Shandong Provincial Hospital. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Microwave Ablation in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04755738	Intervention
929	NCT02031601	Qilu Hospital of Shandong University. 2016 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031601	Population
930	NCT03157310	Qilu Hospital of Shandong University. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Bone Metastasis on the Survival of Gefitinib Effective Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157310	Intervention
931	NCT03062800	Qilu Hospital of Shandong University. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Thalidomide in Treatment of Advanced Nsclc (Dream-003). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062800	Intervention
932	NCT03267654	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2020 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With Chemotherapy or Anti-angiogenesis in NSCLC Patients With Bim Deletion or Low EGFR Mutation Abundance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267654	Intervention
933	NCT03381430	Qilu Pharmaceutical Co. LCFHBCHClAHCaMSCPGH. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Combine Radiotherapy as Therapy for Patients With NSCLC Harboring Sensitive Mutations of EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381430	Intervention
934	NCT02959749	Qingdao Central Hospital. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959749	Intervention
935	NCT02575560	Qingdao Central Hospital. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Weekly Use First-generation EGFR-TKI in the Treatment of EGFR-TKI Acquired Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575560	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
936	NCT05104281	Qingdao Central Hospital. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Bevacizumab in Patients With Brain Metastasis Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104281	Intervention
937	NCT04974879	Qingdao Central Hospital. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Bevacizumab in the Treatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04974879	Intervention
938	NCT00533949	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) North Central Cancer Treatment Group Cancer and Leukemia Group B NRG Oncology. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: High-Dose or Standard-Dose Radiation Therapy and Chemotherapy With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III Non-Small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533949	Population
939	NCT03805841	Rain Therapeutics Inc.. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Study of Tarloxotinib in Pts With NSCLC (EGFR Exon 20 Insertion, HER2-activating Mutations) & Other Solid Tumors With NRG1/ERBB Gene Fusions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03805841	Intervention
940	NCT04626635	Regeneron Pharmaceuticals. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: REGN7075 in Combination With Cemiplimab in Adult Participants With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626635	Intervention
941	NCT05020275	Rennes University Hospital. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib and Pharmacokinetics in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020275	Intervention
942	NCT02169349	Rennes University Hospital Roche Pharma AG. 2016 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Molecular Diagnosis on Circulating Tumor DNA of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169349	Intervention
943	NCT03634982	Revolution Medicines IS. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation of RMC-4630 Monotherapy in Relapsed/Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634982	Intervention
944	NCT03989115	Revolution Medicines IS. 2021 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Dose-Escalation/Expansion of RMC-4630 and Cobimetinib in Relapsed/Refractory Solid Tumors and RMC-4630 and Osimertinib in EGFR Positive Locally Advanced/Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989115	Intervention
945	NCT00452075	Rigshospitalet DHR. 2014 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Erlotinib as First-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) for Patients Unfit for Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452075	Population
946	NCT00569296	Roger Williams Medical Center. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Laboratory-Treated Autologous Lymphocytes, Aldesleukin, and GM-CSF in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569296	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
947	NCT02955290	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290	Studienstatus
948	NCT02947386	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab and Nivolumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947386	Intervention
949	NCT04298606	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: A Vaccine (CIMAvax-EGF) for the Prevention of Lung Cancer Development or Recurrence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298606	Population
950	NCT04236102	Royal Cornwall Hospitals Trust Biocartis. 2021 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: KEBI-Cyto Study - Use of the Biocartis Idylla. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236102	Studienstatus
951	NCT03436056	Royal Marsden NHS Foundation Trust Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056	Intervention
952	NCT03363685	Ruijin Hospital. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Verification of Novel Survival Prediction Algorithm for Patients With NSCLC Spinal Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363685	Studienstatus
953	NCT04982900	Ruijin Hospital Fujian Medical University Union Hospital First Affiliated Hospital of Zhejiang University Second Affiliated Hospital SoMZUTHTFaHoNU. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Treatment of EGFR-TKI for Residual Lesions of Multiple Synchronous Ground-glass Opacities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982900	Intervention
954	NCT01312337	Samsung Medical Center. 2011 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Iressa for EGFR Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312337	Population
955	NCT01861223	Samsung Medical Center. 2014 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Afatinib Plus Nimotuzumab for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	Intervention
956	NCT03050437	Samsung Medical Center. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050437	Studienstatus
957	NCT03399669	Samsung Medical Center. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: The Continuation of Gefitinib Treatment Beyond Progression in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399669	Intervention
958	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Uncommon EGFR AZD9291. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424759	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
959	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2020 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591002	Intervention
960	NCT04675008	Samsung Medical Center. 2021 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Central Nervous System(CNS) Efficacy of Dacomitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675008	Intervention
961	NCT03991403	Samsung Medical Center. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGRF Mutation or ALK Translocation NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991403	Intervention
962	NCT03257124	Samsung Medical Center. 2021 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 in NSCLC Patients Harboring T790M Mutation Who Failed EGFR TKI and With Brain and/or LMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257124	Intervention
963	NCT01776684	Samsung Medical Center AstraZeneca. 2013 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776684	Studienstatus
964	NCT04563871	Samsung Medical Center AstraZeneca. 2020 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of 80mg Osimertinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563871	Intervention
965	NCT04922073	Samsung Medical Center GENECAST Co. L. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Practical Usability of EGFR Mutation Detection in ctDNA From Resectable NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04922073	Population
966	NCT00777699	Sanofi. 2012 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL765 (SAR245409) in Combination With Erlotinib in Adults With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777699	Intervention
967	NCT00692640	Sanofi. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL147 (SAR245408) in Combination With Erlotinib in Adults With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692640	Intervention
968	NCT02906163	SciClone Pharmaceuticals. 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: First Line Bio-immunotherapy With Thymosin Alpha 1 in Patients With Sensitizing EGFR Mutation Positive Non Small Cell Lung Cancer Who Are Taking Standard of Care Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906163	Population
969	NCT02906150	SciClone Pharmaceuticals. 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Thymosin Alpha 1 Plus Maintenance Therapy With the Standard of Care (SoC) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), EGFR Wild Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906150	Population
970	NCT01522833	SCRI Development Innovations LGI. 2016 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Erlotinib Six Months or Longer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522833	Studienstatus
971	NCT01027598	SCRI Development Innovations LGOP. 2016 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-Blind Trial of Erlotinib/Pazopanib or Erlotinib/Placebo in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027598	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
972	NCT01487265	SCRI Development Innovations LN. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Trial of Erlotinib and BKM120 in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Previously Sensitive to Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487265	Intervention
973	NCT05060796	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Study of CXCR5 Modified EGFR Targeted CAR-T Cells for Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060796	Intervention
974	NCT04944069	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Almonertinib With Bevacizumab for EGFR-Mutant NSCLC Patients With Leptomeningeal Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944069	Intervention
975	NCT04148898	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab for EGFR- Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148898	Intervention
976	NCT04193007	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: The Role of Brain Radiotherapy in Patients With Asymptomatic Brain Metastasis in the Era of Targeted Therapy for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193007	Intervention
977	NCT04358562	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With Anlotinib in Advanced Non-squamous NSCLC Patients With Uncleared Plasma ctDNA EGFRm After First-line Treatment With Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358562	Intervention
978	NCT04425681	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Bevacizumab for Leptomeningeal Metastasis From EGFR-mutation Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425681	Intervention
979	NCT04968002	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2021 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Application of Pablizumab Combined With Apatinib and Chemotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer – A Prospective, Single Arm, Single Center Phase II Clinical Study of Neoadjuvant Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04968002	Population
980	NCT01930474	Seoul National University Hospital. 2013 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Analysis of Plasma Tumor DNA in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930474	Studienstatus
981	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2021 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969823	Intervention
982	NCT03414814	Seoul National University Hospital AstraZeneca Korean Cancer Study Group. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414814	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
983	NCT04930133	Seoul St.Mary's Hospital Boehringer Ingelheim. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Retrospective Multi-cohort Study of Frontline Afatinib Followed by 2nd Line Therapy Including Osimertinib, Chemotherapy or Other Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930133	Intervention
984	NCT01485809	Seoul Veterans Hospital. 2011 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Gefitinib in Squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485809	Intervention
985	NCT01697163	Severance Hospital AstraZeneca. 2012 Okt 2. ClinicalTrials.gov: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697163	Studienstatus
986	NCT02191059	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Phase II Clinical Study of Intermittent High Dose of Icotinib in Combination With Docetaxel to Treat Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191059	Intervention
987	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute AstraZeneca. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972333	Intervention
988	NCT04619563	Shandong Cancer Hospital and Institute Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2020 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Trial of Anlotinib Combined With Docetaxel in EGFR Mutations Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04619563	Intervention
989	NCT04513301	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sintilimab With or Without Radiotherapy in Patients With Recurrent or IV NSCLC (EGFR -, ALK -) After Failure of Platinum-based Chemotherapy: A Randomized, Open Labeled, Phase II Clinical Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513301	Intervention
990	NCT04517526	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib: A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517526	Intervention
991	NCT04519983	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy of SRT as Salvage Therapy in Patients With Brain Oligo-progression of EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer After Failure of the Third-generation EGFR-TKIs: A Multicenter, Open Label, Phase II Clinical Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519983	Intervention
992	NCT02338011	Shanghai Chest Hospital. 2015 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Comparator-Controlled Study for EGFR(+) Patients With Multiple BMs From NSCLC (BROKE) (EGFR-epidermal Growth Factor Receptor; BM-brain Metastases). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338011	Studienstatus
993	NCT03628521	Shanghai Chest Hospital. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: First-line Combination Treatment Based on Anlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628521	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
994	NCT03309462	Shanghai Chest Hospital. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309462	Intervention
995	NCT04197076	Shanghai Chest Hospital. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Stages IIIA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197076	Population
996	NCT04504071	Shanghai Chest Hospital. 2021 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Dacomitinib in Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504071	Intervention
997	NCT04382300	Shanghai Chest Hospital. 2021 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Pyrotinib Plus Thalidomide in Advanced NSCLC Patients Harboring HER2 Exon 20 Insertions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382300	Intervention
998	NCT04770688	Shanghai Chest Hospital. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04770688	Intervention
999	NCT04814056	Shanghai Chest Hospital. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy of Afatinib in the Treatment of Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With NRG1 Fusion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04814056	Studienstatus
1000	NCT04870190	Shanghai Chest Hospital. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870190	Intervention
1001	NCT04405674	Shanghai Chest Hospital. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Patients With TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405674	Intervention
1002	NCT04895930	Shanghai Chest Hospital Allist Pharmaceuticals I. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Furmonertinib Combined With Anlotinib as the First-line Treatment in Patients With EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895930	Population
1003	NCT01297101	Shanghai Chest Hospital Guangdong Provincial People's Hospital Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2011 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Evaluating Efficacy and Safety of Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297101	Population
1004	NCT04882345	Shanghai Chest Hospital Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882345	Intervention
1005	NCT05078931	Shanghai Chest Hospital Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Pembrolizumab Plus Lenvatinib in PD-L1 Positive TKI Resistant NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05078931	Population
1006	NCT02669719	Shanghai Chest Hospital Sotio a.s.. 2016 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Cellular Immunotherapy Synergize Chemotherapy in Patients With Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669719	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1007	NCT03797391	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co. LC. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation With Expansion Study of EMB-01 in Participants With Advanced/Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797391	Intervention
1008	NCT04976647	Shanghai Henlius Biotech. 2021 Jul 26. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase II Study of HLX07 (Anti-EGFR Antibody) In Combination With HLX10 (Anti-PD-1 Antibody) With or Without Chemotherapy Versus HLX10 With Chemotherapy in First Line Recurrent or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04976647	Population
1009	NCT04448379	Shanghai JMT-Bio Inc.CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Afatinib (or Osimertinib) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448379	Intervention
1010	NCT03924050	Shanghai Junshi Bioscience Co. L. 2020 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Toripalimab Plus Pemetrexed+Platinus in Advanced Non-small-cell Lungcancer Patients Previsouly Treated EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924050	Intervention
1011	NCT03513666	Shanghai Junshi Bioscience Co. L. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Toripalimab+ Pemetrexed Plus Carboplatin in Patients With EGFR-mutation Positive and T790M Negative After Progression on EGFR-TKI Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513666	Intervention
1012	NCT03856411	Shanghai Junshi Bioscience Co. L. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab or Placebo Combined With Chemotherapy in Treatment-naive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856411	Population
1013	NCT04838548	Shanghai Miracogen Inc.. 2021 Apr 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MRG003 in Patients With EGFR-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04838548	Intervention
1014	NCT03231475	Shanghai Pharmaceuticals Holding Co. L. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of SPH1188-11 in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03231475	Intervention
1015	NCT02859077	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Aug 9. ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI With Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859077	Studienstatus
1016	NCT03002844	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Dez 28. ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI With/Without Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002844	Studienstatus
1017	NCT03764917	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: NGS Combined With RNAseq on Tumor Immune Escape in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764917	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1018	NCT04201756	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Afatinib Therapy for Resectable Stage III EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201756	Population
1019	NCT04772287	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2021 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Toripalimab Plus Chemotherapy for EGFR/ALK Mutation Negative Stage II-III(B/N2) NSCLC (LungMate-008). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04772287	Population
1020	NCT01932229	Sheba Medical Center. 2013 Aug 30. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	Studienstatus
1021	NCT04045522	Shengjing Hospital Liaoning Tumor Hospital & Institute The People's Hospital of Liaoning Province. 2021 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study on Bisphosphonates Targeting Triple-negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045522	Population
1022	NCT03662477	Shenzhen Fifth People's Hospital. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Effect of NK Cell Immunotherapy on Advanced Lung Adenocarcinoma Adenocarcinoma With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662477	Intervention
1023	NCT03656393	Shenzhen People's Hospital. 2018 Sep 4. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy and Safety of Gefitinib in Adjuvant Chemotherapy for Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656393	Intervention
1024	NCT03428022	Shenzhen People's Hospital. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combined With EGFR-TKI for Advanced Slow-progressed EGFR-TKI Resistant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428022	Intervention
1025	NCT05020457	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Phase II/III Study of SI-B001 in Combination With Osimertinib in the Treatment of EGFR/ALK WT Recurrent and Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020457	Population
1026	NCT04603287	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. LSI. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study of SI-B001, an EGFR/HER3 Bispecific Antibody, in Locally Advanced or Metastatic Epithelial Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603287	Intervention
1027	NCT01623102	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2013 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Cisplatin and Gemcitabine With or Without Bevacizumab in EGFR Wild-type Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623102	Population
1028	NCT03153358	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2017 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With SBRT for Patients With Metastatic Non-squamous NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153358	Intervention
1029	NCT05031533	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Dose-painting Radiation for LA-NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05031533	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1030	NCT03703596	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Versus Docetaxel as the Second-line Treatment in EGFR Wild Type Patients With Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703596	Population
1031	NCT03706287	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Anlotinib Plus Platinum Plus Pemetrexed in T790M-negative NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706287	Intervention
1032	NCT03389256	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2018 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Apatinib in the Treatment of Patients With EGFR T790M-Negative NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389256	Studienstatus
1033	NCT02882984	Sichuan Provincial People's Hospital. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Hypofractionated Brain Radiation In EGFR Mutated Adenocarcinoma Cranial Disease (Hybrid). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882984	Intervention
1034	NCT02893332	Sichuan Provincial People's Hospital. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Newly Diagnosed Advanced Staged Lung Adenocarcinoma (Sindas). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893332	Population
1035	NCT02299765	Sichuan University AstraZeneca. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Intercalating and Maintenance Gefitinib in Combination With Chemotherapy for Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299765	Intervention
1036	NCT02793856	Sichuan University Chengdu MedGenCell CL. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: PD-1 Knockout Engineered T Cells for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793856	Intervention
1037	NCT00983307	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech ITJU. 2018 Jan 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib Plus Radiotherapy (RT) for Patients With Advanced or Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983307	Intervention
1038	NCT00899756	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in the Blood of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899756	Studienstatus
1039	NCT00673569	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2010 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Laboratory Test in Predicting Response to Erlotinib in Patients With Relapsed Metastatic or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer That Did Not Respond to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673569	Studienstatus
1040	NCT02206763	Sierra Oncology I. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Mometinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206763	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1041	NCT04622072	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: XZP-5809-TT1 Tablets in Patients With T790M Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622072	Intervention
1042	NCT02442414	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.Covance XuanZhu Pharma Co. L. 2015 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of KBP-5209 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442414	Intervention
1043	NCT03808701	Sinocelltech Ltd.. 2019 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SCT200 in Patients With Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808701	Intervention
1044	NCT01565538	Si-Yu Wang Sun Yat-sen University. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565538	Population
1045	NCT02736513	Soroka University Medical Center. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736513	Intervention
1046	NCT02824952	Soroka University Medical Center AstraZeneca. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824952	Intervention
1047	NCT03119519	Southern Medical University C. 2020 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Local Non-salvage Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119519	Studienstatus
1048	NCT00085501	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2012 Nov 1. ClinicalTrials.gov: S0342: Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085501	Intervention
1049	NCT01416688	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: S1013: Validation of Cancer Questionnaire for Skin Toxicities in Patients With Colorectal Cancer or Lung Cancer Receiving Cetuximab, Panitumumab, or Erlotinib Hydrochloride. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416688	Studienstatus
1050	NCT02438722	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: S1403, Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438722	Population
1051	NCT00946712	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2021 Jul 12. ClinicalTrials.gov: S0819: Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab and/or Cetuximab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946712	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1052	NCT00446225	Spanish Lung Cancer Group. 2013 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Phase III Study (Tarceva [®]) vs Chemotherapy to Treat Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Mutations in the TK Domain of EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446225	Population
1053	NCT01513174	Spanish Lung Cancer Group. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Study With Gefitinib in Combination With Olaparib (AZD2281) Versus Gefitinib Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513174	Intervention
1054	NCT00883480	Spanish Lung Cancer Group. 2021 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Individualized Treatment Based on Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Level of BRCA1 Expression in Advanced Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883480	Studienstatus
1055	NCT03526900	Spanish Lung Cancer Group. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-na ⁺ ve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900	Population
1056	NCT00503971	Spanish Lung Cancer Group Merck Sharp & Dohme Corp.. 2012 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Phase I/II of Oral Vorinostat Combination With Erlotinib in NSCLC Patients With EGFR Mutations With DP After Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503971	Intervention
1057	NCT00656786	Spectrum Pharmaceuticals I. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Systemic Absorption of Menadione Topical Lotion for Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR) Inhibitor-Associated Rash. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656786	Intervention
1058	NCT04172597	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Pozotinib in Patients With EGFR or HER2 Activating Mutations in Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172597	Intervention
1059	NCT04402008	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Study of Pozotinib in Japanese Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402008	Intervention
1060	NCT03744715	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Allow Continued Dosing and/or Follow-up of Patients Who Have Had Previous Exposure to Pozotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744715	Intervention
1061	NCT03318939	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Pozotinib in Patients With NSCLC Having EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318939	Intervention
1062	NCT01137162	Stanford University. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Clinical and Pathologic Studies of Patients Undergoing Treatment With EGFR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137162	Studienstatus
1063	NCT02729298	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2021 Jan 25. ClinicalTrials.gov: First-in-human Study of Oral TP-0903 (a Novel Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729298	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1064	NCT01528488	Sun Yat-sen University. 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Prophylactic EVOZAC [™] Calming Skin Spray for EGFR-TKIs Associated Rash Eruption in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528488	Intervention
1065	NCT01955421	Sun Yat-sen University. 2015 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Erlotinib 100mg qd Versus Gefitinib 250mg qd for EGFR Mutant Nscl. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955421	Studienstatus
1066	NCT02631460	Sun Yat-sen University. 2015 Dez 16. ClinicalTrials.gov: S1 vs.Pemetrexed Plus Carboplatin in Patients With EGFR Wild Type Stage IIIB or IV Nonsquamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631460	Population
1067	NCT02618590	Sun Yat-sen University. 2016 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study About Treatment Strategy After First/Second Line EGFR-TKI Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618590	Studienstatus
1068	NCT02738593	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Detection Cell Free DNA in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738593	Intervention
1069	NCT02824458	Sun Yat-sen University. 2016 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Gefitinib With or Without Apatinib in Patients With Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824458	Intervention
1070	NCT01951482	Sun Yat-sen University. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed/Cisplatin With or Without Bevacizumab in Brain Metastases From Non Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951482	Intervention
1071	NCT02714010	Sun Yat-sen University. 2017 Okt 27. ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI Concurrent With/Without WBRT in Brain Metastasis From NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714010	Studienstatus
1072	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460275	Population
1073	NCT02347839	Sun Yat-sen University. 2018 Apr 20. ClinicalTrials.gov: NEoadjuvant Gefitinib followed by Surgery and gefitinib In unresectable Stage III NSCLC With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347839	Intervention
1074	NCT03151161	Sun Yat-sen University. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Intermittent and Maintenance of Icotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin Compared With Icotinib Single Drug in Stage IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151161	Intervention
1075	NCT03164694	Sun Yat-sen University. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Apatinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy As First-line Treatment for Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164694	Population
1076	NCT01996098	Sun Yat-sen University. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Icotinib Following Chemotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Stage IIA-IIIA NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996098	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1077	NCT02556593	Sun Yat-sen University. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: IMRT Combined With Erlotinib for EGFR Wild Type Non-small Cell Lung Cancer With 4-10 Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556593	Population
1078	NCT04028778	Sun Yat-sen University. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Combination With Anlotinib or Placebo in Previously Untreated EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028778	Population
1079	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Pharmacogenomics Research of EGFR-TKIs, Gefitinib and Erlotinib, in NSCLC Patients Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994057	Studienstatus
1080	NCT04785729	Sun Yat-sen University. 2021 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Combined With Pyrotinib in the Treatment of Advanced NSCLC Patients With HER-2 Amplification/Mutation After EGFR-TKI Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785729	Intervention
1081	NCT04785742	Sun Yat-sen University. 2021 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Almonertinib for Advanced NSCLC Patients With Rare Mutations in EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785742	Intervention
1082	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829019	Intervention
1083	NCT02646020	Sun Yat-sen University. 2021 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Aprepitant vs. Desloratadine in EGFR-TKIs Related Pruritus Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646020	Intervention
1084	NCT04970693	Sun Yat-sen University. 2021 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Furmonertinib Combined With Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer With Oligoprogression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970693	Intervention
1085	NCT02264210	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Icotinib for Completed Resected IB NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264210	Intervention
1086	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011487	Population
1087	NCT03486587	Sun Yat-sen University. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Bacillus Cereus in the Prevention of Afatinib-associated Diarrhea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486587	Population
1088	NCT02274337	Sun Yat-sen University Acea Bio (Hangzhou) Co. LHAPRCL. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274337	Intervention
1089	NCT02066038	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital SYUSAHSYU. 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in 0à0b/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066038	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1090	NCT02139579	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital SYUSAHSYU. 2014 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139579	Intervention
1091	NCT04153799	Sun Yat-sen University Guangzhou Bio-gene Technology Co. L. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Study of CXCR5 Modified EGFE Chimeric Antigen Receptor Autologous T Cells in EGFR- Positive Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153799	Intervention
1092	NCT03203590	Sun Yat-sen University Shenzhen People's Hospital Dongguan People's Hospital Sixth Affiliated Hospital SYUMAHoSMU. 2017 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of Neoadjuvant Targeted Treatment to NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03203590	Population
1093	NCT04397926	Sun Yat-sen University Tianjin Hengjia Biotechnology Development co. L. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Individualized Neoantigen Peptides in the Treatment of EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397926	Intervention
1094	NCT01951469	Sun Yat-sen University Wu Jieping Medical Foundation. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Pemetrexed/Cisplatin in Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951469	Intervention
1095	NCT04115410	Sungkyunkwan University Ministry of Food and Drug Safety K. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410	Studienstatus
1096	NCT03758287	Sunshine Lake Pharma Co. L. 2020 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Ningetinib (CT053PTSA) Plus Gefitinib in Stage IIIB or IV NSCLC Patients With EGFR Mutation and T790M Negative. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758287	Intervention
1097	NCT04992858	Sunshine Lake Pharma Co. L. 2021 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Ningetinib in Advanced NSCLC Skipping Mutations With MET Exon 14 Skipping Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992858	Population
1098	NCT01116219	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab, Pemetrexed Disodium, and Cisplatin or Erlotinib Hydrochloride and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. A Multicenter Phase II Trial Including Biopsy at Progression (BIO-PRO Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116219	Intervention
1099	NCT02924233	Symphogen A/S. 2017 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Sym004 in Combination With Nivolumab Versus Nivolumab Monotherapy in EGFR-amplified Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924233	Studienstatus
1100	NCT02648724	Symphogen A/S. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Sym015 (Anti-MET) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648724	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1101	NCT00750698	Syndax Pharmaceuticals. 2011 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Exploratory Study of Erlotinib and SNDX-275 in Patients With Non-small Cell Lung Carcinoma Who Are Progressing on Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750698	Intervention
1102	NCT04247126	Syros Pharmaceuticals. 2021 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study of SY 5609, a Selective CDK7 Inhibitor, in Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04247126	Intervention
1103	NCT02714335	Szu-Hua Pan GlaxoSmithKline National Taiwan University. 2016 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: The Correlation Between MAGE-A3, PRAME Polymorphism and Expression Levels of MAGE-A3 and PRAME in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714335	Population
1104	NCT02965885	Taiho Oncology I. 2019 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Study of TAS-116 in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965885	Intervention
1105	NCT04982926	Taiho Oncology I. 2021 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Study of TAS2940 in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982926	Intervention
1106	NCT01141686	Taipei Medical University WanFang Hospital. 2010 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Evaluation According to Pre-determined Drug-targeting Tumor Markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141686	Studienstatus
1107	NCT01280448	Taipei Medical University WanFang Hospital. 2011 Jan 20. ClinicalTrials.gov: The Correlation Between Lung Cancer Susceptibility, Drug Response and Genetic Polymorphism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280448	Studienstatus
1108	NCT01037998	Taipei Veterans General Hospital T. 2009 Dez 23. ClinicalTrials.gov: UFUR (Tegafur/Uracil) Plus Iressa in Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037998	Intervention
1109	NCT02740894	Taipei Veterans General Hospital T. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Can Epidermal Growth Factor Receptor Improve the Postoperative Survivorship for Inoperable Non-small Cell Lung Cancer With Spinal Metastasis ? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740894	Intervention
1110	NCT01579630	Taipei Veterans General Hospital TNTUHTVGHCMUHDTCGHTGH. 2014 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Genius Study Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579630	Population
1111	NCT02967497	Taipei Veterans General Hospital TNYMU. 2017 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of YQ1 Plus Cisplatin-based Chemotherapy in Advanced NSCLC EGFR Wild Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967497	Population
1112	NCT04576208	Takeda. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Impact of Management Strategies on Gastrointestinal-Related Adverse Events in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion Mutations Receiving TAK-788. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576208	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1113	NCT03807778	Takeda. 2021 Mai 18. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-788 in Japanese Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807778	Intervention
1114	NCT04844073	Takeda. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation and Expansion Study of MVC-101 in Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844073	Intervention
1115	NCT02140333	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2015 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Erlotinib 100mg or 150mg in Treating EGFR Mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140333	Population
1116	NCT04455594	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2020 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Vs. Erlotinib/Chemotherapy for Neo-adjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04455594	Studienstatus
1117	NCT04830826	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Real-world Study of Adjuvant Therapy in Early Stage NSCLC With EGFR Mutation-Positive in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04830826	Population
1118	NCT03766490	The First Affiliated Hospital of Soochow University The First People's Hospital of Changzhou Second Affiliated Hospital of Soochow University Nantong University Affiliated Hospital of Jiangnan University Jiangyin People's Hospital Changzhou No.2 People's. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR TKIs in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766490	Intervention
1119	NCT03758677	The First Hospital of Jilin University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combined With Chemotherapy for NSCLC Patients Without T790M Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758677	Intervention
1120	NCT04552613	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2020 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Targeted Therapy Combined Chemotherapy in Advanced EGFR Positive NSCLC Patients With Concurrent Driver Gene Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552613	Population
1121	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute AstraZeneca. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737382	Intervention
1122	NCT03784599	The Netherlands Cancer Institute AstraZeneca Roche Pharma AG. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: T-DM1 and Osimertinib Combination Treatment to Target HER2 Bypass Track Resistance in EGFR Mutation Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784599	Intervention
1123	NCT02894853	The Netherlands Cancer Institute AstraZeneca Roche Pharma AG Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Lung Cancer Early Molecular Assessment Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894853	Intervention
1124	NCT03727724	The Netherlands Cancer Institute Boehringer Ingelheim Merck Serono International SA. 2021 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Afatinib and Cetuximab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion Positive Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727724	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1125	NCT03564197	The Netherlands Cancer Institute Bristol-Myers Squibb. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: 18F-PD-L1 PET/CT in Nivolumab Treated Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564197	Intervention
1126	NCT04648189	The Netherlands Cancer Institute Dutch Cancer Society. 2021 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Cetuxibab to Reduce Circulating Tumor Cells in Early Stage NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04648189	Intervention
1127	NCT02775006	The Netherlands Cancer Institute Dutch Society of Physicians for Pulmonology and Tuberculosis. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib-docetaxel in Patients With Relapsed EGFR Wild Type, ALK Negative Non Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775006	Population
1128	NCT04148066	The Netherlands Cancer Institute Roche Pharma AG. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: ctDNA Guided Treatment of Early Resistance to Targeted Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148066	Intervention
1129	NCT02625168	The University of Hong Kong. 2015 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Afatinib vs Erlotinib as 2nd TKI After Failure to 1st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625168	Studienstatus
1130	NCT03647956	The University of Hong Kong. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956	Intervention
1131	NCT03090815	The University of Hong Kong Feinstein Institute for Medical Research. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Circulating Tumor DNA (ctDNA) as a Prognostic Tool in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090815	Endpunkte
1132	NCT03944265	Thomas Jefferson University. 2021 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Genetics and Shared Decision Making in Improving Care for Patients With Stage IVA-C Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944265	Intervention
1133	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH AstraZeneca. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105153	Studienstatus
1134	NCT02454842	Threshold Pharmaceuticals. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Study for Treatment of Patients With EGFR Mutant, T790M-negative NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454842	Intervention
1135	NCT04401059	Tian Xie LinkDoc Technology (Beijing) Co.Ltd.Hangzhou Normal University. 2021 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC – ÜProspective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401059	Studienstatus
1136	NCT04397432	Tian Xie LinkDoc Technology (Beijing) Co.Ltd.Hangzhou Normal University. 2021 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC – ÜRetrospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397432	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1137	NCT02467569	Tianjin Hemay Pharmaceutical Co. LHGSPCL. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Hemay020 In Subjects With Advanced Solid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467569	Intervention
1138	NCT00986284	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Status Based Gefitinib Neoadjuvant Therapy in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986284	Intervention
1139	NCT00973310	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Concurrent With Radiation Therapy in Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973310	Studienstatus
1140	NCT01744925	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Icotinib at Different Doses in Second-line Treatment for Non-small Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744925	Population
1141	NCT03992885	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Combination Therapy With Ectiecinib, Pemetrexed and Platinum in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992885	Intervention
1142	NCT04063462	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Pyrotinib in Previously Treated Patients With NSCLC Having EGFR or ERBB2 Exon 20 Insertion Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063462	Intervention
1143	NCT04553887	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Almonertinib as Upfront Treatment for Uncommon EGFR Mutation Harboring Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553887	Intervention
1144	NCT04646824	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Almonertinib With Chemotherapy in mEGFR NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04646824	Intervention
1145	NCT04797806	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study of Anlotinib Combined With Icotinib as the First-line Treatment in Patients With EGFR Concomitant Mutation NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04797806	Population
1146	NCT04965831	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Allist Pharmaceuticals I. 2021 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Furmonertinib as Perioperation Therapy in Stage IIIA-IIIB (N1-N2) Resectable EGFR Mutated Lung Adenocarcinoma (FRONT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965831	Population
1147	NCT01393080	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Biotech Pharmaceutical Co. L. 2016 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Paclitaxel Liposome and Carboplatin (TP Regimen) for the Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393080	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1148	NCT04029350	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Anlotinib Combined With Osimertinib as Second-line Treatment in Stage IIIb-IV NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029350	Intervention
1149	NCT03736837	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study of Anlotinib Combined With Icotinib as the First-line Treatment in Patients With EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736837	Population
1150	NCT01683175	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Roche Pharma AG. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Post Radical Operation NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683175	Population
1151	NCT04485013	Tizona Therapeutics I. 2021 Okt 13. ClinicalTrials.gov: TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Intervention
1152	NCT04025216	Tmunity Therapeutics. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: A Study of CART-TnMUC1 in Patients With TnMUC1-Positive Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025216	Intervention
1153	NCT03595644	Tongji Hospital Wuhan Union Hospital CRHoWUWUHCH. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Maintenance Targeted Therapy With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595644	Studienstatus
1154	NCT02535507	Tongji University. 2015 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pyrotinib in Patients With HER2 Mutation Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535507	Population
1155	NCT00874419	Tongji University Sun Yat-sen University Shanghai Chest Hospital RenJi Hospital Guangdong Provincial People's Hospital Peking Union Medical College Hospital. 2014 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naive Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874419	Population
1156	NCT00652340	Tragara Pharmaceuticals I. 2012 Apr 9. ClinicalTrials.gov: APRiCOT-L: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apricoxib With Erlotinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652340	Population
1157	NCT03497767	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2021 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497767	Intervention
1158	NCT03993873	Turning Point Therapeutics I. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of TPX-0022, a MET/CSF1R/SRC Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in MET. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993873	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1159	NCT04204473	TYK Medicines I. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: A Study of TY-9591 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC) Patients With EGFR Positive Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204473	Intervention
1160	NCT01775943	Ulsan University Hospital AstraZeneca. 2013 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy of EGFR TKIs in Patients With Rare EGFR-mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775943	Population
1161	NCT01573702	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Astellas Pharma Global Development I. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573702	Intervention
1162	NCT02117167	UNICANCER Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique Fondation ARC AstraZeneca. 2021 Jun 8. ClinicalTrials.gov: SAFIRO2_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167	Population
1163	NCT05110950	Universit� Polytechnica delle Marche. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Randomized Clinical Trial of Endobronchial Ultrasound Needle Aspiration With and Without Suction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05110950	Intervention
1164	NCT02595840	Universität Duisburg-Essen. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Biomarker Study Accompanying the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595840	Intervention
1165	NCT01742767	Universität Duisburg-Essen Eli Lilly and Company. 2012 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Cisplatinum/Pemetrexed Versus Split-dose Cisplatinum/Pemetrexed In NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742767	Intervention
1166	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216121	Population
1167	NCT01415011	University College LBI. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	Population
1168	NCT02183883	University College LBI. 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	Studienstatus
1169	NCT03576937	University Health Network T. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Achieving Value in Cancer Diagnostics: Blood Versus Tissue Molecular Profiling - a Prospective Canadian Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576937	Studienstatus
1170	NCT00188617	University Health Network TA. 2017 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study Of Neoadjuvant Iressa Treatment In Stage 1 NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188617	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1171	NCT00462995	University Health Network THR. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Surgery for Early Lung Cancer With Preoperative Erlotinib (Tarceva): A Clinical Phase II Trial (SELECT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462995	Population
1172	NCT04084717	University Health Network TP. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Study of Crizotinib for ROS1 and MET Activated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084717	Intervention
1173	NCT01505400	University Health Network TPMHC. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Integrated Molecular Profiling in Advanced Cancers Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505400	Studienstatus
1174	NCT03558165	University Health Network TPMHCPMCF. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Lung Cancer Next Generation Sequencing Using the OncoPrint Comprehensive Assay. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558165	Intervention
1175	NCT01260038	University Hospital AUAA. 2012 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study in NSCLC: is Timely Analysis of EGFR-mutation Status Feasible in Region Antwerp, Belgium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260038	Population
1176	NCT02069418	University Hospital AUHTAHPcHUHRCHNFUHTUHB. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069418	Intervention
1177	NCT04547504	University Hospital BGFadPr. 2021 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: pEmbrolizumab verSus chEmotherapy and pEmbrolizumab in Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 ≥ 50 %. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04547504	Population
1178	NCT03801304	University Hospital BGFadPrRFSAPFM. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304	Intervention
1179	NCT02975752	University Hospital E. 2016 Nov 29. ClinicalTrials.gov: EGFRdelEx19 and KRAS Exon 2 Mutation Detection in EBUS-TBNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975752	Endpunkte
1180	NCT03419286	University Hospital G. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Transformation Into Small Cell Lung Cancer : a Mode of Resistance to Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419286	Studienstatus
1181	NCT03216863	University Hospital L. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Home Respiratory Rehabilitation in Advanced Lung Cancer Chemotherapy Per os. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216863	Intervention
1182	NCT04589013	University Hospital L. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Prediction of Response to Treatment With Immunotherapy + Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589013	Population
1183	NCT04546282	University Hospital M. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546282	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1184	NCT02852083	University Hospital Regensburg The Anticancer Fund. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Trial With Metronomic Low-dose Treosulfan, Pioglitazone and Clarithromycin Versus Standard Treatment in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852083	Studienstatus
1185	NCT02827357	University Hospital T. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Responses to Chemotherapy of Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Known Somatic Activating HER2 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827357	Population
1186	NCT04624373	University Hospital T. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Genotyping of Ebus-tbna Supernant Cell-free Dna in Nsclc. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04624373	Endpunkte
1187	NCT02827344	University Hospital T. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: PDL-1 Expression on Circulating Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827344	Endpunkte
1188	NCT04222335	University Hospital TINdISEdIRMdFNCIF. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222335	Studienstatus
1189	NCT02043002	University of Aarhus. 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Early Changes in Positron Emissions Tomography (PET/CT) Scan as Predictors of Clinical Outcome in NSCLC Treated With EGFR Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043002	Endpunkte
1190	NCT01889212	University of Aarhus Aarhus University Hospital. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Imaging With 11C-erlotinib PET/CT to Identify Responders to Erlotinib Treatment in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889212	Intervention
1191	NCT02541903	University of Alabama at Birmingham. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541903	Population
1192	NCT01004731	University of Alabama at Birmingham Eli Lilly and Company. 2010 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Study of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFr) Antibody, Cetuximab, in Combination With Gemcitabine/Carboplatin in Patients With Stage IV Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004731	Intervention
1193	NCT02664935	University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centres Mirati Therapeutics Inc.. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935	Intervention
1194	NCT02364609	University of California DNCIN. 2021 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Intervention
1195	NCT00390429	University of California DNCINGIAP. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer or Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390429	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1196	NCT04545710	University of California SDELaC. 2021 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545710	Intervention
1197	NCT03433469	University of California SFA. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III A EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433469	Population
1198	NCT01047059	University of Cologne. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Molecular Imaging With Erlotinib and Bevacizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047059	Intervention
1199	NCT03516214	University of Cologne. 2019 Jul 15. ClinicalTrials.gov: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516214	Intervention
1200	NCT03042221	University of Colorado D. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Early Rebiopsy to Identify Biomarkers of Tumor Cell Survival Following EGFR, ALK, ROS1 or BRAF TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042221	Studienstatus
1201	NCT05116618	University of Colorado DI. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Detection of Resistance Mechanisms in Cerebrospinal Fluid for EGFR-mutant, ALK- and ROS1-rearranged. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05116618	Intervention
1202	NCT00084409	University of Colorado DNCIN. 2020 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Iloprost in Preventing Lung Cancer in Patients at High Risk for This Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084409	Population
1203	NCT04541407	University of Colorado DNCIN. 2021 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541407	Intervention
1204	NCT03088930	University of Colorado DP. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Evaluating Crizotinib in the Neoadjuvant Setting in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088930	Population
1205	NCT03242915	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Targetable Genetic Alterations, Previously Treated With Appropriate Targeted Agents, With Progressive Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915	Intervention
1206	NCT02277457	University of Michigan Rogel Cancer Center Augusta University. 2016 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277457	Intervention
1207	NCT00779389	University of Pittsburgh. 2016 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Comparison of Biomarker Modulation by Inhibition of EGFR and/or SRC Family. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779389	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1208	NCT00492206	University of Pittsburgh Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Study of Cetuximab With Radiation Followed by Consolidation Chemotherapy for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492206	Intervention
1209	NCT01262859	University of Pittsburgh Genentech I. 2014 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Pilot Study for Locally Advanced Head and Neck Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262859	Studienstatus
1210	NCT02273336	University of Southern California Foundation Medicine Addario Lung Cancer Medical Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Comprehensive Genomic Analysis in Tissue and Blood Samples From Young Patients With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273336	Studienstatus
1211	NCT03049618	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Intervention
1212	NCT03994393	University of Sydney AstraZeneca Australasian Lung Cancer Trials Group. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994393	Intervention
1213	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center AstraZeneca. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03667820	Intervention
1214	NCT01728181	University of Utah. 2013 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Tivozanib and Erlotinib as Initial Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Assigned by VeriStrat™ Serum Proteomic Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728181	Studienstatus
1215	NCT00585533	University of Utah. 2013 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Tarceva for Untreated, Good Prognosis Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585533	Population
1216	NCT00708448	University of Utah. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Early Prediction of Therapeutic Response to Targeted Therapy in Stage IIIB/IV or Recurrent Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708448	Intervention
1217	NCT04141644	University of Utah. 2021 Nov 3. ClinicalTrials.gov: PhIb Study Evaluating Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141644	Intervention
1218	NCT01998126	University of Utah Bristol-Myers Squibb. 2018 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1219	NCT00228358	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2014 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide or Denileukin Diftitox Followed By Expanding a Patient's Own T Cells in the Laboratory in Treating Patients With HER-2/Neu Overexpressing Metastatic Breast Cancer, Ovarian Cancer, or Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With HER-2/Neu Vaccine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228358	Intervention
1220	NCT02846792	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Plinabulin in Treating Patients With Stage IIIB-IV, Recurrent, or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846792	Intervention
1221	NCT01620190	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2021 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Previously Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620190	Intervention
1222	NCT01928160	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium and Carboplatin or Cisplatin With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patient With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Therapy With Erlotinib Hydrochloride or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928160	Intervention
1223	NCT00550537	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Proteomic Profiling in Predicting Response in Patients Receiving Erlotinib for Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550537	Intervention
1224	NCT03054038	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI) National Comprehensive Cancer Network. 2021 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Afatinib and Necitumumab in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054038	Intervention
1225	NCT04504916	VelosBio Inc.. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Zilovertamab Vedotin (MK-2140) (VLS-101) in Participants With Solid Tumors (MK-2140-002). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504916	Intervention
1226	NCT03804580	Vestre Viken Hospital Trust. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804580	Population
1227	NCT02226757	VU University Medical Center. 2014 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226757	Intervention
1228	NCT02025218	VU University Medical Center. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Iressa Re-challenge in Advanced NSCLC EGFR-mutated Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025218	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1229	NCT02949843	Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	Studienstatus
1230	NCT02342353	Washington University School of Medicine. 2018 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Pacritinib in Patients With Endothelial Growth Factor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342353	Intervention
1231	NCT02431169	Washington University School of Medicine. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Genomic Landscape of EGFR Mutant NSCLC Prior to Erlotinib and at the Time of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431169	Studienstatus
1232	NCT04743505	Washington University School of Medicine Apollomics Inc.. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combining APL-101 With Frontline Osimertinib in Patients With EGFR-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743505	Intervention
1233	NCT02491775	Washington University School of Medicine Boehringer Ingelheim. 2018 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Afatinib Genomic Landscape. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491775	Population
1234	NCT02705339	Washington University School of Medicine Clovis Oncology I. 2016 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Rociletinib Genomic Landscape in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705339	Intervention
1235	NCT04081701	Weill Medical College of Cornell University Novartis Pharmaceuticals. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: 68-Ga DOTATATE PET/MRI in the Diagnosis and Management of Somatostatin Receptor Positive CNS Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081701	Intervention
1236	NCT00385996	Weill Medical College of Cornell University OSI Pharmaceuticals. 2018 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Preoperative Tarceva (Erlotinib) for Stages I/II Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385996	Population
1237	NCT03201146	West China Hospital Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combine With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201146	Population
1238	NCT03421093	West China Hospital LinkDoc Technology (Beijing) Co.Ltd.. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Clinical Characteristics of Lung Cancer in Patients With Surgeries and Adjuvant Therapies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421093	Intervention
1239	NCT01088620	WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hamatologie und Onkologie mbH. 2013 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Panitumumab Plus Pemetrexed and Cisplatin (PemCisP) Versus PemCis in the First-line Treatment of Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088620	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1240	NCT03386929	Worldwide Innovative Networking Association ARC Foundation for Cancer Research Pfizer. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929	Intervention
1241	NCT02250846	Wuhan Union Hospital C. 2014 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Study of EGFR-TKI to Asymptomatic Brain Metastases of NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250846	Studienstatus
1242	NCT03830411	Xin-Hua Xu China Three Gorges University YC. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Sintilimab Compared With Docetaxel or Pemetrexed as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830411	Population
1243	NCT03863483	Xin-Hua Xu China Three Gorges University YC. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Sintilimab or Placebo in Combination With Chemotherapy as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer With Wild-type EGFR After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863483	Population
1244	NCT02001896	Xinjiang Medical University. 2013 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Intercalated With Chemotherapy Versus Erlotinib as First Line Treatment in Stage IIIB/IV NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001896	Population
1245	NCT03461185	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Anti-angiogenesis Combine With EGFR-TKI in Advanced Non-squamous Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461185	Studienstatus
1246	NCT02353741	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Concurrent EGFR-TKIs and Thoracic Radiation Therapy in Active EGFR Mutation for 1st Line Treatment of Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353741	Population
1247	NCT03909334	Xiuning Le M.D.Anderson Cancer Center Eli Lilly and Company Hoosier Cancer Research Network. 2021 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909334	Intervention
1248	NCT02620657	ying cheng Guangdong Association of Clinical Trials. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Evaluate EGFR Mutation Status and Impact Factors in North China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620657	Endpunkte
1249	NCT03726736	Yong Fang Zhejiang Provincial People's Hospital Zhejiang Cancer Hospital Ningbo No.1 Hospital Ningbo No.2 Hospital The First Hospital of Jiaxing Huizhou Municipal Central Hospital Sir Run Run Shaw Hospital. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Anlotinib Combined With Docetaxel Versus Docetaxel for Previous Treated Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726736	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1250	NCT01498562	Yonsei University. 2014 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Gefitinib Plus Nimotuzumab Versus Gefitinib in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498562	Intervention
1251	NCT01608022	Yonsei University. 2016 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608022	Population
1252	NCT02795884	Yonsei University. 2016 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Erlotinib Intercalating Chemotherapy or Adjuvant Chemotherapy Alone in NSCLC With Common EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795884	Intervention
1253	NCT03381066	Yonsei University. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Phase III, Randomized, Multi-center Study to Determine the Efficacy of the Intercalating Combination Treatment of Chemotherapy and Gefitinib or Chemotherapy as Adjuvant Treatment in NSCLC With Common EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381066	Population
1254	NCT03399487	Yonsei University. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399487	Intervention
1255	NCT02353936	Yonsei University. 2019 Feb 11. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353936	Population
1256	NCT02216916	Yonsei University. 2019 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of HM781-36B in Patients With Metastatic/Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) After Failure of or Unfit for Platinum-containing Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216916	Population
1257	NCT02145637	Yonsei University. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145637	Intervention
1258	NCT02723578	Yonsei University. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed and Erlotinib for Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723578	Intervention
1259	NCT04816838	Yonsei University. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: A Window of Opportunity Study for Investigating Drug Tolerant Persister (DTP) to Neoadjuvant Osimertinib in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04816838	Population
1260	NCT04952168	Yuan Chen Tongji Hospital. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Combination of Almonertinib and Concurrent Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952168	Intervention
1261	NCT02815007	Yuankai Shi Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2016 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Chidamide With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815007	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1262	NCT04829422	Yuhan Corporation. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Early Access Program of Lazertinib in Republic of Korea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829422	Intervention
1263	NCT03046992	Yuhan Corporation. 2021 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of YH25448 in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046992	Intervention
1264	NCT04248829	Yuhan Corporation. 2021 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of YH25448(Lazertinib) as the First-line Treatment in Patients With EGFR Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC (LASER301). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04248829	Population
1265	NCT03008109	Zaiwen Fan Air Force General Hospital of the PLA. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Endostar Plus EGFR-TKI 吉非替尼 as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008109	Studienstatus
1266	NCT03446417	Zeno Pharmaceuticals I. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Study of ZN-e4 in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446417	Intervention
1267	NCT01091376	Zhejiang Cancer Hospital. 2010 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Combined With Radiotherapy in Patients With Non-resectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091376	Intervention
1268	NCT01158170	Zhejiang Cancer Hospital. 2010 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Prophylactic Cranial Irradiation in Erlotinib/Gefitinib-responders With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (RT1001). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158170	Studienstatus
1269	NCT01688713	Zhejiang Cancer Hospital. 2012 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Double Dose of Icotinib in Treating Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688713	Intervention
1270	NCT01514877	Zhejiang Cancer Hospital. 2014 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With Whole Brain Radiotherapy in Treating Multiple Brain Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514877	Intervention
1271	NCT02804217	Zhejiang Cancer Hospital. 2016 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Acquired Resistant Mechanism of the First-generation EGFR TKIs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804217	Endpunkte
1272	NCT04790409	Zhejiang Cancer Hospital. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Sintilimab Combined With Anlotinib in Advanced NSCLC With Uncommon Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790409	Intervention
1273	NCT04808752	Zhejiang Cancer Hospital Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Almonertinib as First-line Treatment in Patients With EGFR Mutations Positive in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808752	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1274	NCT01998061	Zhejiang University. 2013 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Continuation of TKI With or Without Chemotherapy Beyond Gradual Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998061	Population
1275	NCT02041819	Zhejiang University. 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy of Nimotuzumab Plus Nab-Paclitaxel in Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041819	Population
1276	NCT02375022	Zhejiang University Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co. LBPI. 2015 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Rh-Endostatin in Combination With Icotinib for Advanced NSCLC With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375022	Intervention
1277	NCT01391260	ZhuGuangYing Beijing Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences Zhejiang Cancer Hospital Fudan University Renmin Hospital of Wuhan University 307 Hospital of PLA Beijing Clinical Service Center. 2011 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With Iressa for EGFR Mutation Positive Patients With Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391260	Intervention
1278	NCT02892123	Zymeworks Inc.. 2021 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Trial of ZW25 (Zanidatamab) in Patients With Advanced HER2-expressing Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892123	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
1279	2011-004903-20	[n/a]. 2012 Mai 9. EU-CTR: Hydroxychloroquine as an anti-autophagy and chromatin modulating drug in combination with erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a single-center single arm open-label phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004903-20	Intervention
1280	2012-001440-22	[n/a]. 2013 Jun 26. EU-CTR: A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22	Studienstatus
1281	2014-002238-29	[n/a]. 2014 Dez 18. EU-CTR: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	Intervention
1282	2018-004290-28	[n/a]. 2019 Jul 3. EU-CTR: Pharmacokinetic boosting of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004290-28	Intervention
1283	2017-004195-58	A.O.U.Universit ́ degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli'. 2018 Mai 25. EU-CTR: CAVE (Cetuximab-AVELumab) lung: A single arm phase II clinical study of the combination of avelumab plus cetuximab in the second line treatment of metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) pati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004195-58	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1284	2018-001772-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2019 Jan 29. EU-CTR: Phase 2, Open-Label Safety and Efficacy Study of Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399) in Subjects with Previously Treated c-Met+ Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001772-38	Intervention
1285	2019-003296-19	Affimed GmbH. 2020 Mrz 27. EU-CTR: A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	Intervention
1286	2021-000707-20	Affimed GmbH. 2021 Sep 7. EU-CTR: A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AFM24 in Combination with Atezolizumab in Patients with Selected Advanced/Metastatic...	Intervention
1287	2019-001848-21	Aileron Therapeutics I. 2019 Sep 12. EU-CTR: A Phase 1b/2 Study of the Dual MDMX/MDM2 Inhibitor, ALRN-6924, for the Prevention of Chemotherapy-induced Myelosuppression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001848-21	Intervention
1288	2014-001983-36	AIO-Studien-gGmbH. 2015 Jun 29. EU-CTR: Maintaining ERBB blockade in EGFR-mutated lung cancer (MARBLE) - A randomized, open-label, phase II study of maintaining pan-ERBB blockade following platinum-based induction chemotherapy in patient...	Intervention
1289	2014-005595-28	AIO-Studien-gGmbH. 2015 Sep 29. EU-CTR: Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIb with activating EGFR mutation. A single arm Phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005595-28	Intervention
1290	2016-003963-20	AIO-Studien-gGmbH. 2017 Okt 24. EU-CTR: Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003963-20	Studienstatus
1291	2019-002013-20	Alkermes I. 2020 Feb 14. EU-CTR: A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1292	2014-005386-67	Amgen Inc.. 2017 Mrz 27. EU-CTR: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Intervention
1293	2018-001006-28	Amgen Inc.. 2019 Sep 13. EU-CTR: PROCLAIM: A Phase 3 Randomized Placebo-controlled Double-blind Study of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Chemotherapy for Treatment of No... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001006-28	Intervention
1294	2018-001400-11	Amgen Inc.. 2019 Nov 14. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Intervention
1295	2020-005279-11	Amgen Inc.. 2021 Mai 18. EU-CTR: A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of AMG 510 (INN Sotorasib) for the Treatment of Subjects in Selected European Countries with Previously Treated Locally Advanced and ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005279-11	Population
1296	2020-001097-29	Amsterdam UMC VUMC. 2020 Jul 27. EU-CTR: Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29	Intervention
1297	2018-003866-14	Apexigen I. 2019 Feb 28. EU-CTR: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14	Intervention
1298	2019-001757-54	Apollomics I. 2020 Nov 24. EU-CTR: Phase 1 / 2 Multicenter Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of APL-101 in Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer with c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001757-54	Intervention
1299	2011-005718-12	ARIAD Pharmaceuticals I. 2012 Jul 12. EU-CTR: A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005718-12	Intervention
1300	2007-004634-17	ArQule Inc.. 2008 Jul 9. EU-CTR: A Randomized Phase 2 Study of Erlotinib plus ARQ 197 versus Erlotinib plus Placebo in Previously Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004634-17	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1301	2015-001970-16	ASSOCIAZIONE PIEMONTESE DI ONCOLOGIA TORACICA (APOT). 2016 Jan 15. EU-CTR: A Phase II, Open-Label, Single Institution Observational Study to Assess the Tolerability and Impact on Quality of Life of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who h... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001970-16	Intervention
1302	2010-020916-12	Astellas Pharma Global Development I. 2011 Mrz 15. EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of Maintenance OSI 906 plus Erlotinib (Tarceva™), or Erlotinib plus Placebo in Patients with Nonprogression Following Four Cycles of 1st... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020916-12	Population
1303	2015-002894-39	Astellas Pharma Global Development I. 2016 Mrz 11. EU-CTR: An Open-label, Randomized Phase 3 Efficacy Study of ASP8273 vs Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors with EGFR Activating M... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002894-39	Population
1304	2015-004005-16	AstraZeneca AB. 2016 Mrz 1. EU-CTR: A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	Intervention
1305	2011-005157-31	AstraZeneca. 2012 Apr 30. EU-CTR: A phase II Open Label, Multicentre, Single Arm Study to Characterise the Efficacy, Safety and Tolerability of Gefitinib 250 mg (IRESSA®) as treatment re-challenge in Patients, who have Epidermal ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005157-31	Intervention
1306	2006-001197-24	AstraZeneca AB. 2006 Sep 18. EU-CTR: A Phase II, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Multi-centre Study Comparing gefitinib 250 mg (IRESSA®) with erlotinib 150 mg (Tarceva™) in Previously Treated Patients with Locally Advanced o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001197-24	Studienstatus
1307	2006-002384-12	AstraZeneca AB. 2006 Nov 21. EU-CTR: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA®) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Car... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002384-12	Intervention
1308	2010-018614-70	AstraZeneca AB. 2010 Sep 3. EU-CTR: An Open Label, Multicentre, Single Arm Study to Characterise the Efficacy, Safety and Tolerability of Gefitinib 250 mg (IRESSA®) as First line Treatment in Caucasian Patients, who have Epidermal Gr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018614-70	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1309	2011-004942-16	AstraZeneca AB. 2012 Feb 22. EU-CTR: A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSATM 250 mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004942-16	Intervention
1310	2012-004628-39	AstraZeneca AB. 2013 Mrz 11. EU-CTR: A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39	Intervention
1311	2014-000531-17	AstraZeneca AB. 2014 Mai 20. EU-CTR: A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with EGFRm+/T790M+, Locally Advanced or Metastatic NSCLC who have Progressed Following Prior Therap... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17	Intervention
1312	2014-000594-39	AstraZeneca AB. 2014 Aug 19. EU-CTR: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progres... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39	Intervention
1313	2014-002694-11	AstraZeneca AB. 2014 Dez 17. EU-CTR: A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as first-line treatment... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11	Intervention
1314	2014-000338-46	AstraZeneca AB. 2015 Jun 17. EU-CTR: A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46	Intervention
1315	2015-000662-65	AstraZeneca AB. 2015 Aug 12. EU-CTR: A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000662-65	Population
1316	2015-001279-39	AstraZeneca AB. 2015 Sep 3. EU-CTR: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in Fi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1317	2015-001407-31	AstraZeneca AB. 2015 Okt 28. EU-CTR: Open Label, Multinational, Multicenter, Real World Treatment Study of Single Agent AZD9291 for Patients with Advanced/Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation-Positive Non-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001407-31	Intervention
1318	2015-002197-21	AstraZeneca AB. 2016 Feb 19. EU-CTR: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Pa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21	Intervention
1319	2017-000920-81	AstraZeneca AB. 2017 Aug 30. EU-CTR: A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy fo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000920-81	Intervention
1320	2017-002359-27	AstraZeneca AB. 2017 Nov 13. EU-CTR: A Multicentre, Open-label, Single-arm, Molecular Profiling Study of Patients with EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated with Osimertinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002359-27	Intervention
1321	2018-001375-21	AstraZeneca AB. 2018 Jun 28. EU-CTR: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients with PD-L1-High Express... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001375-21	Intervention
1322	2018-001061-16	AstraZeneca AB. 2018 Sep 4. EU-CTR: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study of Osimertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable EGFR mutation-posit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001061-16	Intervention
1323	2018-002997-29	AstraZeneca AB. 2019 Jan 7. EU-CTR: A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lun... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002997-29	Studienstatus
1324	2018-003460-30	AstraZeneca AB. 2019 Mrz 6. EU-CTR: A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab plus Olaparib Combination Therapy Compared with Durvalumab Monotherapy as Maintena... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003460-30	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1325	2018-003012-51	AstraZeneca AB. 2019 Mai 15. EU-CTR: A Phase II, Single Arm Study Assessing the Efficacy of Osimertinib in Combination with Savolitinib in Patients with EGFRm+ and MET+, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer who ha... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003012-51	Intervention
1326	2018-003974-29	AstraZeneca AB. 2019 Aug 15. EU-CTR: A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29	Intervention
1327	2019-000650-61	AstraZeneca AB. 2020 Jul 10. EU-CTR: A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Muta... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000650-61	Intervention
1328	2020-000058-89	AstraZeneca AB. 2021 Jan 6. EU-CTR: A Phase III, Randomised, Controlled, Multi-center, 3-Arm Study of Neoadjuvant Osimertinib as Monotherapy or in Combination with Chemotherapy versus Standard of Care Chemotherapy Alone for the Treat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000058-89	Intervention
1329	2019-003969-18	AstraZeneca AB. 2021 Jul 7. EU-CTR: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy Plus Osimertinib Versus Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy Plus Placebo in Patients with ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003969-18	Intervention
1330	2014-003443-35	AVEO Pharmaceuticals. 2015 Mrz 13. EU-CTR: A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind study of ficlatuzumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in subjects who have previously untreated metastatic, EGFR-mutated non-small cell... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003443-35	Intervention
1331	2016-002555-17	AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA 'POLICLINICO - VITTORIO EMANUELE'. 2017 Jan 9. EU-CTR: OSIRIS (OSImertinib Rechallenge TKI In Subsequent line of therapy) A Phase II, Noncomparative, Open label, Multicentre, Study of AZD9291, in Patients with Locally Advanced or Metastatic EGFR mutate... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002555-17	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1332	2014-001207-42	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI PARMA. 2014 Jun 3. EU-CTR: Multicenter randomized trial comparing erlotinib vs mono-chemotherapy in the third-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR-mutated or unknown. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001207-42	Population
1333	2018-003704-39	Bayer Consumer Care AG. 2019 Okt 25. EU-CTR: An open-label, multicenter, Phase 1/2 study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003704-39	Intervention
1334	2008-006914-62	Bayer HealthCare AG 5LG. 2009 Apr 23. EU-CTR: A Phase III, multi-center, placebo-controlled trial of Sorafenib (BAY 43-9006) in patients with relapsed or refractory advanced predominantly non squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after 2... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006914-62	Intervention
1335	2020-004656-14	BeiGene L. 2021 Sep 28. EU-CTR: Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Plus Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) Followed by Ociperlimab Plus Tislelizumab or Tislelizu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004656-14	Population
1336	2018-000245-39	BeiGene Ltd. coBUI. 2018 Jun 21. EU-CTR: A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-EPD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who H... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000245-39	Population
1337	2016-003609-32	BerGenBio ASA. 2018 Aug 24. EU-CTR: A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Intervention
1338	2020-002719-23	BicycleTx Ltd.. 2020 Okt 29. EU-CTR: BT8009-100: Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients with Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002719-23	Intervention
1339	2019-001923-11	BioInvent International AB. 2019 Dez 9. EU-CTR: Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (Fc γ RIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1340	2019-004323-20	BioNTech Cell & Gene Therapies GmbH. 2020 Jun 30. EU-CTR: Phase 1/2a, first-in-human, open-label, dose escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and preliminary efficacy of CLDN6 CAR-T with or without CLDN6 RNA-LPX in patients with CLDN6-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004323-20	Intervention
1341	2021-001290-23	BioNTech SE. . EU-CTR: A PHASE 2b, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF VACCINE CANDIDATE BNT162b2 IN IMMUNOCOMPROMISED PARTICIPANTS ÖÑ2 YEARS OF AGE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001290-23	Intervention
1342	2009-012983-14	BioNumerik Pharmaceuticals I. 2009 Okt 21. EU-CTR: Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14	Studienstatus
1343	2020-005492-12	Black Diamond Therapeutics I. 2021 Mai 27. EU-CTR: MasterKey-01: A Phase 1/2, Open-label, Two-part, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of BDTX-189, an Inhibitor of Allosteric ErbB Mutation... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005492-12	Intervention
1344	2020-005822-27	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 22. EU-CTR: A Phase 1/2 Study Targeting Acquired Resistance Mechanisms in Patients with EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005822-27	Intervention
1345	2008-001264-37	BOEHRINGER ING.. 2008 Nov 20. EU-CTR: A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	Population
1346	2011-001814-33	Boehringer Ingelheim. 2011 Dez 29. EU-CTR: LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	Population
1347	2009-015911-42	Boehringer Ingelheim bv. 2010 Feb 9. EU-CTR: A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (ErbituxT«) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1348	2011-002380-24	Boehringer Ingelheim España SA. 2012 Feb 22. EU-CTR: LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002380-24	Population
1349	2015-001477-41	Boehringer Ingelheim España SA. 2015 Nov 19. EU-CTR: A randomised, double blind phase I/II trial to investigate efficacy, immunogenicity and safety of intradermally administered BI 1361849 (CV9202) plus afatinib versus placebo plus afatinib as first-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001477-41	Population
1350	2014-002161-30	Boehringer Ingelheim International GmbH. 2015 Sep 7. EU-CTR: A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin+ plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Sm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30	Population
1351	2015-005079-26	Boehringer Ingelheim International GmbH. 2016 Jul 20. EU-CTR: ELUXA 2: An international, randomised, multi-centre, active controlled, open-label Phase III study evaluating the efficacy of BI 1482694 versus standard platinum doublet chemotherapy in patients wi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26	Intervention
1352	2009-014563-39	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG. 2010 Mrz 2. EU-CTR: Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	Population
1353	2009-017661-34	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. 2013 Jun 25. EU-CTR: An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naïve (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	Studienstatus
1354	2014-001077-14	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. 2014 Dez 17. EU-CTR: An open label, single-arm phase IV study to assess the efficacy and safety of afatinib as second-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) har... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001077-14	Population


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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1355	2016-002718-32	Boston Biomedical I. 2017 Apr 4. EU-CTR: A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Intervention
1356	2005-005099-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2006 Dez 13. EU-CTR: A Three Cohort Phase II Trial of BMS-275183 Given Orally on a Twice Weekly Schedule in Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005099-33	Intervention
1357	2008-004691-44	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2009 Apr 21. EU-CTR: A Double-Blind, Randomized, Parallel, Two-Arm Phase II Trial of BMS-690514 versus Erlotinib in Previously Chemotherapy Treated Non-Small Cell Lung Cancer Patients Estudio Fase II doble ciego, aleat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004691-44	Studienstatus
1358	2012-003965-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2013 Mai 13. EU-CTR: A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens (CheckMate 063: CHE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003965-16	Studienstatus
1359	2014-003630-23	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2015 Sep 30. EU-CTR: An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23	Population
1360	2016-002621-10	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Nov 11. EU-CTR: A Phase IIIb/IV Safety Trial of Flat Dose Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Participants with non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002621-10	Intervention
1361	2017-002672-38	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Okt 25. EU-CTR: Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Ca... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002672-38	Intervention
1362	2018-000462-11	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Jul 24. EU-CTR: An Exploratory Study of the Biologic Effects and Biomarkers of Nivolumab in combination with Ipilimumab in Subjects with Treatment-Naive Stage IV or recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000462-11	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1363	2016-003411-34	BSMO. 2017 Jun 21. EU-CTR: Precision 2: an open explorative phase II, open label study of afatinib in the treatment of advanced cancer carrying an EGFR, a HER2 or a HER3 mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003411-34	Studienstatus
1364	2017-001111-36	Cantargia AB. 2018 Jan 25. EU-CTR: An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Studienstatus
1365	2018-001132-22	Celgene Corporation. 2019 Mai 20. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Blinded, Placebo-controlled Study of Tislelizumab (BGB-A317) Plus Chemoradiotherapy Followed by Tislelizumab Monotherapy in Newly Diagnosed, Stage III Subjects with Locally A... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001132-22	Population
1366	2012-002378-30	CellAct Pharma GmbH. 2012 Aug 23. EU-CTR: Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002378-30	Intervention
1367	2018-002147-28	CELLTRION I. 2018 Dez 10. EU-CTR: A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study to Compare Efficacy and Safety of CT-P16 and EU-Approved Avastin as First-Line Treatment for Metastatic or Recurrent Non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002147-28	Population
1368	2017-002323-25	Center for cancer immune therapy. 2017 Sep 22. EU-CTR: Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25	Intervention
1369	2008-005180-33	Centocor B.V.. 2009 Feb 9. EU-CTR: A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects with So... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005180-33	Intervention
1370	2013-004089-33	Centre for Human Drug Research. 2013 Nov 26. EU-CTR: A Phase 1, Open Label, Exploratory Study for the Intra-operative Imaging of Folate Receptor Alpha Positive Ovarian and Lung Cancer using the Tumor Specific Imaging Agent EC17. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004089-33	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1371	2019-000727-41	Centre François Baclesse. 2019 Jun 4. EU-CTR: 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 EGF... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41	Intervention
1372	2018-001105-85	Centre Hospitalier Anancy Genevois. 2018 Jun 12. EU-CTR: A multicenter phase II study evaluating denosumab (XGEVA T) in combination with nivolumab (OPDIVO T) as second-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (squamous and non-squ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001105-85	Intervention
1373	2017-003780-35	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. 2019 Apr 1. EU-CTR: Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line check... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003780-35	Intervention
1374	2017-001265-24	Checkpoint Therapeutics I. 2017 Nov 13. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Ascending Doses of Oral CK-101 in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001265-24	Intervention
1375	2020-002626-86	CHRU de Brest. 2020 Jul 30. EU-CTR: A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lun... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86	Population
1376	2015-000475-27	CHU de Limoges. 2015 Jul 29. EU-CTR: Multicenter phase II trial of Nintedanib plus docetaxel in second line of treatment in patients with no squamous non small cell lung cancer refractory to first line chemotherapy (REFRACT study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000475-27	Population
1377	2018-003218-42	CHU de Nantes. 2019 Jan 16. EU-CTR: Phase 2 study evaluating MEchanisms of resistance on tumor tissue and Liquid biopsy in patients with EGFR mutated nonpretreated advanced Lung cancer Receiving OSimErtinib until and beyond radiologi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003218-42	Intervention
1378	2016-003301-34	Cipla BioTec Pvt.Ltd.. 2016 Nov 11. EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Multicentric, Parallel-group Study Comparing Efficacy, Safety and Immunogenicity of CBT124, a Candidate Biosimilar Bevacizumab in Combination with Carboplatin and Paclit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003301-34	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1379	2014-004946-83	Clinipace GLobal Ltd.. 2015 Feb 19. EU-CTR: A phase III prospective double blind placebo controlled randomized study of adjuvant MEDI4736 in completely resected non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004946-83	Population
1380	2011-005215-86	Clovis Oncology I. 2013 Mai 17. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	Intervention
1381	2014-000370-19	Clovis Oncology I. 2015 Jan 14. EU-CTR: TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	Intervention
1382	2014-003437-26	Clovis Oncology I. 2015 Feb 19. EU-CTR: TIGER-3: A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Oral Rociletinib (CO-1686) Monotherapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Mutant EGFR Non-small Cell Lung C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003437-26	Intervention
1383	2013-005532-23	Clovis Oncology I. . EU-CTR: TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	Intervention
1384	2015-005704-29	CONSORZIO ONCOTECH. 2016 Jun 8. EU-CTR: A standard regimen of dexamethasone in comparison to two dexamethasone regimens in addition to NEPA in preventing CINV in naive NSCLC patients to be treated with cisplatin based chemotherapy: a three... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005704-29	Intervention
1385	2019-002409-23	Cullinan Pearl Corp.. 2020 Feb 27. EU-CTR: A Phase 1/2a, Open-Label, Multi-Center Trial to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of CLN-081 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR E... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002409-23	Intervention
1386	2020-005618-16	CuraTeQ Biologics Private Limited. 2021 Feb 4. EU-CTR: A Multicenter, Randomised, Double blind, Parallel, Phase III Global Study to Assess the Efficacy and Safety of BP01 (Bevacizumab) when compared to Avastin+EU in Combination with Carboplatin and Pa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005618-16	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1387	2018-001456-34	CytomX Therapeutics I. 2019 Jan 17. EU-CTR: A Phase 1-2, First-in-Human Study of CX-2029 in Adults with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors or Diffuse Large B-cell Lymphomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34	Population
1388	2011-004982-33	CytRx Corporation. 2012 Mrz 12. EU-CTR: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Study of Tamibarotene Plus Paclitaxel and Carboplatin Versus Placebo Plus Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment for Subjects with Advanced Non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004982-33	Population
1389	2010-022365-10	Daiichi Sankyo Development Limited. 2011 Feb 11. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Previously Treated Subjects with Locally Advanced or Metastatic, Non-Squam... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022365-10	Population
1390	2013-004371-12	Daiichi Sankyo Development Limited. 2014 Aug 4. EU-CTR: Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multi-Center, Two-Part Study of Patritumab (U3-1287) in Combination with Erlotinib in EGFR Wild-type Subjects with Locally Advanced or Metasta... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004371-12	Population
1391	2010-021082-74	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD.. 2011 Jan 21. EU-CTR: RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND PHASE 1B/2 STUDY OF U3-1287 (AMG 888) IN COMBINATION WITH ERLOTINIB IN EGFR TREATMENT NA TIVE SUBJECTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WH... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021082-74	Intervention
1392	2013-000104-42	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD.. 2013 Jun 14. EU-CTR: Open-label, Non-randomized Study of U3-1287 in Combination with Erlotinib in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000104-42	Intervention
1393	2017-004781-94	Daiichi Sankyo I. 2018 Okt 11. EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metast... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004781-94	Intervention
1394	2020-000730-17	DAIICHI SANKYO I. 2021 Feb 26. EU-CTR: HERTHENA-Lung01: A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Patritumab Deruxtecan (U3-1402) in Subjects with Previously Treated Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer(... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000730-17	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1395	2020-002774-27	Daiichi Sankyo I. 2021 Apr 16. EU-CTR: Phase 2, Single-arm, Open-label Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations and Progressed on or After Applicable Targeted Therapy an... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002774-27	Intervention
1396	2020-003427-42	Daiichi Sankyo I. 2021 Sep 16. EU-CTR: A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003427-42	Population
1397	2011-005533-39	Debiopharm International SA. 2012 Feb 27. EU-CTR: A Phase I-II evaluation of the safety and efficacy of the oral HSP90 inhibitor Debio 0932 in combination with standard of care in first- and second-line therapy of patients with Stage IIIb or IV No... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005533-39	Population
1398	2018-003584-53	Debiopharm International SA. 2019 Feb 5. EU-CTR: A Phase II basket study of the oral selective pan-FGFR inhibitor Debio 1347 in subjects with solid tumors harboring a fusion of FGFR1, FGFR2 or FGFR3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003584-53	Population
1399	2014-000349-59	department of experimental and clinical medicine 'F.Magrassi'. 2014 Mai 12. EU-CTR: METAL (METformin in Advanced Lung cancer) study: PHASE II STUDY OF METFORMIN PLUS ERLOTINIB IN SECOND LINE THERAPY OF STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000349-59	Intervention
1400	2015-005637-47	Department of Oncology AUH. 2017 Apr 27. EU-CTR: Randomized study of AZD9291 treatment of EGFR M+ NSCLC patients progressing on first line erlotinib. A study based upon detection of EGFR M+ ctDNA in plasma and urine. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005637-47	Population
1401	2020-000109-10	DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA-UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO. 2020 Sep 30. EU-CTR: A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive fo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	Intervention
1402	2020-002770-27	Dracen Pharmaceuticals I. 2021 Jul 12. EU-CTR: Phase 1 and phase 2a, first-in-human study of DRP-104, a glutamine antagonist, in adult patients with advanced solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002770-27	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1403	2011-002347-10	Eisai Inc.. 2011 Okt 14. EU-CTR: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10	Intervention
1404	2011-000724-15	Eisai Ltd. 2011 Nov 11. EU-CTR: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Treatment of Physician's Choice in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000724-15	Intervention
1405	2008-004330-24	Eli Lilly and Company. 2009 Feb 20. EU-CTR: A Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Cetuximab followed by Pemetrexed and Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004330-24	Population
1406	2012-003214-13	Eli Lilly and Company. 2013 Jul 19. EU-CTR: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatme... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003214-13	Population
1407	2012-005476-33	Eli Lilly and Company. 2013 Aug 27. EU-CTR: A Randomized, Controlled Phase 2 Study Evaluating LY2875358 plus Erlotinib versus Erlotinib as First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Activating EGFR Mutations ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005476-33	Studienstatus
1408	2012-005477-31	Eli Lilly and Company. 2013 Aug 27. EU-CTR: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating LY2875358 Plus Erlotinib and LY2875358 Monotherapy in MET Diagnostic Positive NSCLC Patients with Acquired Resistance to Erlotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005477-31	Intervention
1409	2014-005042-21	Eli Lilly and Company. 2015 Apr 21. EU-CTR: A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study with an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination with Abemaciclib in Treatment of Patients with Stage IV Non-Small Ce... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005042-21	Intervention
1410	2016-002041-31	Eli Lilly and Company. 2016 Sep 19. EU-CTR: A Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Study of Gemcitabine-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab in the First-Line Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002041-31	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1411	2015-002093-20	Eli Lilly and Company. 2017 Mrz 16. EU-CTR: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of a Novel Transforming Growth Factor-beta Receptor I Kinase Inhibitor (Galunisertib) Administered i... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002093-20	Intervention
1412	2009-017591-24	Eli Lilly and Company. . EU-CTR: A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer who Were Previously Treated with Fi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017591-24	Population
1413	2007-003912-72	Eli Lilly and Company Limited. 2007 Okt 31. EU-CTR: A Randomized Phase 2 Study Comparing Erlotinib-Pemetrexed, Pemetrexed alone, and Erlotinib alone, as Second-Line Treatment for Non-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003912-72	Population
1414	2006-000899-32	EMD Pharmaceuticals IaaomKGDG. 2006 Jul 11. EU-CTR: Randomized, phase II, open-label controlled study of two different doses and schedules of EMD 72000 (matuzumab) in combination with pemetrexed, or pemetrexed alone, as second-line treatment in subj... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000899-32	Studienstatus
1415	2012-000966-40	Endocyte I. 2012 Jul 4. EU-CTR: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000966-40	Population
1416	2017-001284-20	Erasmus MC Cancer Institute. 2017 Jul 5. EU-CTR: The effects of the proton pump inhibitor esomeprazole on the bioavailability of afatinib (Giotrif γ) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) 'the BIO-GIO study'. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001284-20	Studienstatus
1417	2011-004481-15	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2012 Jun 21. EU-CTR: An open-label phase II trial of erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and activating EGFR mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004481-15	Intervention
1418	2014-005098-35	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2015 Mai 18. EU-CTR: Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005098-35	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1419	2016-002029-12	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2017 Apr 24. EU-CTR: A randomised phase II trial of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIb-IVb NSCLC with confirmed EGFRm and T790M. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002029-12	Intervention
1420	2010-018566-23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2011 Mai 17. EU-CTR: Double blind randomized phase III study of maintenance Pazopanib versus placebo in NSCLC patients non progressive after first line chemotherapy. MAPPING, an EORTC Lung group study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018566-23	Intervention
1421	2016-001834-82	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2017 Okt 9. EU-CTR: APPLE trial: Feasibility and activity of AZD9291 (osimertinib) treatment on Positive PLasma T790M in EGFR mutant NSCLC patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001834-82	Intervention
1422	2019-001687-30	European Thoracic Oncology Platform (ETOP). 2020 Apr 23. EU-CTR: 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 resist... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30	Studienstatus
1423	2017-001409-34	F.Hoffman-La Roche Ltd.. 2017 Nov 20. EU-CTR: A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34	Studienstatus
1424	2018-002328-18	F.Hoffman-La Roche Ltd.. 2018 Dez 19. EU-CTR: A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/III STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB INTRAVENOUS IN PATIENTS WITH PREVIOUS... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002328-18	Studienstatus
1425	2015-003385-84	F.Hoffman-La Roche Ltf. 2016 Mrz 15. EU-CTR: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1426	2006-006359-11	F.Hoffmann-La Roche. 2007 Sep 14. EU-CTR: A Phase II study of Tarceva™ in Combination with Avastin™ versus chemotherapy plus Avastin™ in 1st line advanced NSCLC patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006359-11	Population
1427	2010-018945-72	F.Hoffmann-La Roche. 2010 Aug 27. EU-CTR: A randomized, multicenter, open-label phase Ib/II study of RO5083945 in combination with cisplatin and gemcitabine/pemetrexed versus cisplatin and gemcitabine/pemetrexed in patients with advanced o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018945-72	Population
1428	2004-000564-28	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2004 Nov 1. EU-CTR: An expanded access program of Tarceva (erlotinib) in patients with advanced stage IIIB/ IV non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000564-28	Population
1429	2004-005096-42	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2005 Jun 24. EU-CTR: A phase II marker identification trial for Tarceva in second line NSCLC patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005096-42	Population
1430	2005-002241-39	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2005 Nov 9. EU-CTR: A multicentre, double-blind randomised, phase III study to evaluate the efficacy of Tarceva or placebo following 4 cycles of platinum-based chemotherapy in patients with histologically documented a... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002241-39	Population
1431	2005-003220-19	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2005 Dez 29. EU-CTR: A multicentre, open-label, randomized, phase III study to evaluate the efficacy of Tarceva or comparator Alimta (pemetrexed) or Taxotere (docetaxel) in patients with histologically documented, a... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003220-19	Population
1432	2008-001762-85	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2008 Okt 14. EU-CTR: An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85	Studienstatus
1433	2008-001736-12	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2008 Nov 12. EU-CTR: A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva™), on progression-free survival in patients wit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1434	2008-006384-37	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2009 Okt 6. EU-CTR: A phase II study of orally administered RO4929097, a gamma-secretase inhibitor, as a single agent in patients with recurrent or refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006384-37	Intervention
1435	2012-004455-36	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2013 Apr 11. EU-CTR: AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36	Intervention
1436	2014-001237-83	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Dez 1. EU-CTR: A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-ESMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	Intervention
1437	2014-003207-30	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Mai 11. EU-CTR: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-EPD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30	Population
1438	2014-003208-59	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Jun 8. EU-CTR: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59	Intervention
1439	2014-003083-21	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Aug 20. EU-CTR: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-EPD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21	Population
1440	2014-003206-32	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Sep 9. EU-CTR: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-EPD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOT... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1441	2015-003605-42	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2016 Apr 14. EU-CTR: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42	Population
1442	2015-004105-16	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2017 Dez 11. EU-CTR: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAïVE ADVANCED OR RECURRENT (STAG... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16	Population
1443	2011-003720-12	F.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2012 Jun 21. EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMab IN COMBINATION WITH PACLITAXEL + CISPLATIN OR CARBOPLATIN AS FIRST-LINE TREA... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003720-12	Population
1444	2013-000868-29	F.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2013 Aug 27. EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ONARTUZUMAB IN COMBINATION WITH ERLOTINIB AS FIRST LINE TREATMENT FOR PATIENTS WIT... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000868-29	Studienstatus
1445	2008-002018-23	Fondazione Humanitas per la Ricerca. 2008 Okt 21. EU-CTR: MULTICENTRIC RANDOMIZED PHASE III STUDY COMPARING GEFITINIB VERSUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN EGFR FISH POSITIVE NSCLC PATIENTS (RANGE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002018-23	Intervention
1446	2017-002841-31	FONDAZIONE IRCCS 'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI'. 2018 Jan 26. EU-CTR: Phase II study to test Pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of advanced NSCLC patients with PD-L1 low tumors (<50%)_ PEOPLE TRIAL (Pembrolizumab in Pd-L1 low Expressors). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002841-31	Population
1447	2019-002986-36	FONDAZIONE NIBIT NETWORK ITALIANO PER LA BIOTERAPIA DEI TUMORI. 2020 Jun 19. EU-CTR: A randomized, run-in, phase II study of nivolumab combined with ipilimumab and guadecitabine or nivolumab combined with ipilimumab in melanoma and NSCLC patients resistant to anti-PD-1/PD-L1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002986-36	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1448	2018-003645-41	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2019 Sep 13. EU-CTR: Phase II trial evaluating the efficacy of durvalumab (MEDI4736) as second-line therapy in Non- Small-Cell Lung Cancer patients receiving concomitant steroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003645-41	Intervention
1449	2017-004157-16	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE (FORT). 2018 Feb 21. EU-CTR: Phase II single arm study with CABozantinib in Non-Small Cell Lung Cancer patients with MET deregulation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004157-16	Intervention
1450	2018-003973-82	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE (FORT). 2019 Jul 24. EU-CTR: 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	Population
1451	2019-002869-35	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE (FORT). 2020 Mrz 10. EU-CTR: A randomized, non-comparative, phase II study investigating the best epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) sequence in advanced or metastatic non-small-cell lung can... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002869-35	Intervention
1452	2019-004070-26	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE (FORT). 2021 Aug 2. EU-CTR: A Phase 1/2 Study Exploring Safety, Tolerability and Efficacy of BRIGatinib in Combination With Cetuximab in Subjects With Advanced EGFR mutated or ALK or ROS1 positive Non-Small Cell Lung Cancer a... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004070-26	Intervention
1453	2014-004095-31	Freistaat Bayer respresented by University of Regensburg represented by Kaufm ännischer Direktor. 2015 Jul 13. EU-CTR: A prospective phase II, randomized multi-center trial of a combined modularized treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab in patients with squ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31	Intervention
1454	2021-000186-32	G1 Therapeutics I. 2021 Aug 11. EU-CTR: A Phase 2 Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Trilaciclib versus Placebo in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Docetaxel in the 2nd/3rd Line Setting (P... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000186-32	Population
1455	2006-006626-26	Genentech I. 2007 Jul 18. EU-CTR: A Phase III, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination with Tarceva (erlotinib) Compared With Tarceva Alone For... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006626-26	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1456	2011-002893-21	Genentech I. 2012 Mai 3. EU-CTR: A PHASE II, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF CARBOPLATIN/PACLITAXEL AND CARBOPLATIN/PACLITAXEL/BEVACIZUMAB WITH AND WITHOUT GDC-0941 IN PATIE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002893-21	Population
1457	2011-002224-40	Genentech I. 2012 Mai 14. EU-CTR: A randomized, Phase III, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Onartuzumab (MetMab) in Combination with Tarceva™ (erlotinib) in Patients with Me... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002224-40	Population
1458	2011-003719-42	Genentech Inc.. 2012 Mai 29. EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMab IN COMBINATION WITH EITHER BEVACIZUMAB + PLATINUM + PACLITAXEL OR PEMETREXED... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003719-42	Population
1459	2006-004945-40	Genmab A/S. 2007 Mrz 29. EU-CTR: A Randomized, Open-label, Multi-center Trial Investigating Zalutumumab, a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody, in Combination with Chemo-Radiation in Stage IIIA-IIIIB Non Small Cell Lung Can... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004945-40	Intervention
1460	2018-003949-42	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2019 Dez 11. EU-CTR: A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or i... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003949-42	Studienstatus
1461	2020-002327-11	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2021 Feb 5. EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	Intervention
1462	2007-002472-34	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2007 Aug 6. EU-CTR: A single-arm, two-stage Phase II study of Lapatinib and Pemetrexed in the second line treatment of advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002472-34	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1463	2017-005057-36	GLG Pharma S.A.. 2018 Mai 17. EU-CTR: A Phase I/II Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Recommended Phase II Dose (RP2D) of GLG-801 in patients with Advanced Solid Tumors (Phase I); and safety, tolerability and ant... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005057-36	Intervention
1464	2019-004757-88	Goethe-Universität vddPsdvddLbcddS. 2021 Sep 22. EU-CTR: Additional chemotherapy for EGFRm patients with the continued presence of plasma ctDNA EGFRm at week 3 after start of osimertinib 1st-line treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004757-88	Population
1465	2006-001973-10	GPC Biotech AG. 2007 Jan 8. EU-CTR: A Phase 2 study comparing sequential satraplatin and erlotinib to single-agent erlotinib in patients \geq 70 years of age with unresectable stage 3 or 4 non-small cell lung cancer as 1st -line therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001973-10	Intervention
1466	2006-003568-73	Grupo Español de Cancer de Pulmon. 2008 Mai 7. EU-CTR: Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Study of Erlotinib (Tarceva™) Treatment Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small-cell Carcinoma of the Lung Who Present Mutations in th... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003568-73	Intervention
1467	2008-008387-27	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA. 2009 Mrz 30. EU-CTR: Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin-docetaxel in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a biomarker-based assessment of activity. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008387-27	Population
1468	2014-005586-75	Gustave Roussy. 2015 Okt 8. EU-CTR: A Randomized double-blind Phase II trial evaluating maintenance olaparib versus placebo in patients with platinum-sensitive advanced non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005586-75	Population
1469	2015-005464-42	Gustave Roussy. 2017 Nov 6. EU-CTR: A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42	Studienstatus
1470	2015-001435-21	Hanmi Pharmaceutical Co. L. 2015 Okt 8. EU-CTR: A single-arm, open-label, Phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of HM61713 in patients with T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) after treatment with an ep... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001435-21	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1471	2007-001555-19	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2008 Feb 26. EU-CTR: DOCETAXEL COMBINED WITH PULSATILE ERLOTINIB (TARCEVA) IN PATIENTS WITH METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001555-19	Intervention
1472	2016-001335-12	Hellenic Oncology Research Group. 2016 Mai 12. EU-CTR: A longitudinal study evaluating molecular changes associated with resistance to first and third (AZD9291) generation EGFR TKIs in patients with EGFR mutant NSCLC using 'liquid biopsy'. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001335-12	Intervention
1473	2006-000390-30	Helsinki University Central Hospital SaAH. 2006 Mai 18. EU-CTR: A phase II trial assessing dapson topical gel in the prevention and treatment of erlotinib associated rash. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000390-30	Studienstatus
1474	2012-004350-29	herlev hospital. 2012 Dez 5. EU-CTR: Variations in plasma concentration in patients with non-small cell lung cancer on fixed-dose erlotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004350-29	Endpunkte
1475	2020-004163-12	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Nov 4. EU-CTR: An Open-Label Phase Ib/II Study of Surufatinib in Combination with Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004163-12	Intervention
1476	2008-004939-38	IFCT. 2008 Okt 16. EU-CTR: Essai randomis�� de phase II/III ��valuant une stratégie th��rapeutique post-op��ratoire individualis��e chez les patients op��r��s d'Un carcinome bronchique non �� petites cellules (CBNPC) non ��pidermo ��de... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004939-38	Population
1477	2012-004524-38	IFCT. 2013 Jan 31. EU-CTR: Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38	Population
1478	2012-005520-15	IFCT. 2013 Feb 28. EU-CTR: Phase III study comparing maintenance by pemetrexed or gemcitabine to surveillance in elderly patient (�� 70 year old) with advanced Non Small Cell Lung Cancer controlled by induction chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005520-15	Population
1479	2015-003390-15	IFCT. 2015 Nov 20. EU-CTR: Phase II study evaluating the combination of cetuximab with afatinib as first-line treatment for patients with EGFR mutated Non Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003390-15	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1480	2017-002540-33	IFCT. 2017 Dez 15. EU-CTR: A randomized phase 3 trial comparing continuation Nivolumab-Ipilimumab doublet immunotherapy until progression versus observation in treatment-naïve patients with PDL1-positive stage IV Non-Small C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002540-33	Population
1481	2018-004742-42	IFCT. 2019 Aug 29. EU-CTR: A phase II single-arm trial evaluating safety and efficacy of Durvalumab in ECOG Performance Status 2-3, treatment-naïve, patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and high PD-L1 t... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004742-42	Population
1482	2019-002805-23	IFCT. 2020 Jan 7. EU-CTR: A Phase II, multi-centre study, to evaluate the efficacy and safety of osimertinib treatment for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) with Brain or Leptomeningeal metasta... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002805-23	Intervention
1483	2009-012574-12	ImClone LLC. 2009 Sep 14. EU-CTR: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Pa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012574-12	Intervention
1484	2009-013838-25	ImClone LLC. 2009 Okt 21. EU-CTR: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013838-25	Population
1485	2017-002243-15	Immunocore Ltd.. 2018 Okt 4. EU-CTR: A Phase I/II Open-Label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCnyeso, an HLA-A* 0201-Restricted, NY-ESO-1 and LAGE-1A-specific soluble T Cell Receptor and Anti-CD3 Bi-specific Molecul... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002243-15	Intervention
1486	2018-001994-25	Immutep S.A.S.. 2019 Feb 12. EU-CTR: TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25	Population
1487	2016-002079-93	Incyte Biosciences International S árl. 2017 Jul 17. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN01949 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1488	2013-004812-24	Incyte Corporation. 2014 Nov 4. EU-CTR: A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24	Intervention
1489	2014-001436-10	Incyte Corporation. 2015 Feb 26. EU-CTR: A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous Non-Small C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10	Population
1490	2015-001642-28	Incyte Corporation. 2015 Sep 28. EU-CTR: A Randomized, Double-Blind Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Subjects With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001642-28	Population
1491	2016-004289-25	Incyte Corporation. 2017 Jul 14. EU-CTR: A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Intervention
1492	2017-001841-28	Incyte Corporation. 2017 Nov 3. EU-CTR: A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Population
1493	2017-001750-34	Incyte Corporation. 2017 Dez 11. EU-CTR: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Osimertinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001750-34	Intervention
1494	2017-001810-27	Incyte Corporation. 2017 Dez 15. EU-CTR: A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Population
1495	2017-003304-43	Incyte Corporation. 2018 Apr 12. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Global Trial of Nivolumab and Epcadostat with Platinum Doublet Chemotherapy versus Platinum Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Stage IV or Recurrent Non-Small C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003304-43	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1496	2016-004678-16	Incyte Corporation. 2018 Mai 31. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Intervention
1497	2017-001743-12	Incyte Corporation. 2018 Jul 4. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Maligna... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12	Intervention
1498	2018-002941-12	Incyte Corporation. 2019 Jun 19. EU-CTR: A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002941-12	Population
1499	2019-003372-39	Incyte Corporation. 2020 Jun 21. EU-CTR: A Randomized, Double Blind, Phase 3 Study of Platinum-Based Chemotherapy With or Without INCMGA00012 in First-Line Metastatic Squamous and Nonsquamous Non-ÖÇôSmall Cell Lung Cancer (POD1UM-304). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003372-39	Population
1500	2020-000157-27	Incyte Corporation. 2020 Aug 25. EU-CTR: A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint InhibitorÖÇôNa »»ve With Selected Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27	Population
1501	2018-004490-27	INSTITUT CLAUDIUS REGAUD. 2019 Sep 11. EU-CTR: A multicentric Phase II, open-label study evaluating the efficacy of the combination of hypofractionated stereotactic radiation therapy with the anti-PDL1 immune checkpoint inhibitor Durvalumab in ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004490-27	Intervention
1502	2008-005013-21	Institut de Canc @rologie de la Loire. 2009 Jan 23. EU-CTR: ERBITUX. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005013-21	Intervention
1503	2010-023362-44	Institute of oncology Ljubljana. 2010 Nov 11. EU-CTR: ITAC 2 TRIAL: INTERMITTENT TKI AND CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023362-44	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1504	2018-000139-28	IO Biotech Aps. 2018 Aug 20. EU-CTR: An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Population
1505	2018-001608-12	Iovance Biotherapeutics I. 2019 Jun 6. EU-CTR: A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Intervention
1506	2004-001331-36	IST.DI RICERCHE FARMACOLOG.M.NEGRI. 2005 Feb 17. EU-CTR: A randomized phase III study of follow-up with or without Gefitinib (Iressa™) following chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001331-36	Intervention
1507	2007-003709-29	Istituto Clinico Humanitas. 2008 Jun 17. EU-CTR: Prospective phase II trial evaluating efficacy of Trastuzumab therapy in HER2 FISH positive and/or HER2 mutation positive, pretreated, Non-Small Cell Lung Cancer patients (MO20509). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003709-29	Intervention
1508	2014-005364-14	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA. 2016 Apr 26. EU-CTR: Phase II trial of Afatinib as induction treatment in patients with stage IIIA or stage IIIB N2 requiring neoadjuvant treatment for pN2 non squamous non small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-act... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005364-14	Population
1509	2005-005968-90	ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - FONDAZIONE G.PASCALE. 2007 Feb 26. EU-CTR: An international multicenter randomized phase III study of first-line Erlotinib followed by second-line Cisplatin Gemcitabine versus first-line Cisplatin Gemcitabine followed by second-line Er... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005968-90	Population
1510	2015-002235-17	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE. 2015 Okt 12. EU-CTR: A randomized open-label phase 3 trial comparing bevacizumab + erlotinib vs erlotinib alone as first line treatment of patients with EGFR mutated advanced non squamous non small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002235-17	Population
1511	2019-003106-28	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 26. EU-CTR: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003106-28	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1512	2020-000743-31	Janssen-Cilag International N.V.. 2020 Sep 23. EU-CTR: 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 Metastat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31	Intervention
1513	2016-002017-22	Janssen-Cilag International NV. 2016 Nov 16. EU-CTR: A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22	Intervention
1514	2020-000633-40	Janssen-Cilag International NV. 2020 Nov 18. EU-CTR: 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	Intervention
1515	2021-001825-33	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 27. EU-CTR: 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... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33	Intervention
1516	2020-000951-11	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2020 Okt 14. EU-CTR: A Phase 3, Randomized , Open-Label, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Pyrotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000951-11	Intervention
1517	2006-004526-90	Klinik L Äwenstein gGmbH. 2007 Jan 30. EU-CTR: TaxErb-Protokoll; Docetaxel-Carboplatin Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit local fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom (NSCLC)-ein ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004526-90	Population
1518	2009-016806-18	Klinik L Äwenstein gGmbH. 2010 Dez 9. EU-CTR: Multizentrische, randomisierte Phase II-Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Stadium IV UICC 7 mit zwei unterschiedlichen Regimen von Cisplatin / Carboplatin... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016806-18	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1519	2015-002646-31	Laboratorios Servier S.L.. 2015 Dez 10. EU-CTR: Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGF... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31	Intervention
1520	2014-004824-22	Lilly S.A.. 2015 Apr 24. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004824-22	Population
1521	2016-002071-96	Lilly SA. 2016 Nov 3. EU-CTR: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of nab- γ -Paclitaxel (Abraxane γ) and Carboplatin Chemotherapy plus Necitumumab (LY3012211) in the First-Line Treatment of Patients with Stage IV S... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002071-96	Population
1522	2017-000800-59	Loxo Oncology IawosoELaC. 2019 Feb 22. EU-CTR: A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59	Intervention
1523	2015-004828-66	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). 2016 Jul 20. EU-CTR: A phase IIa clinical trial to evaluate the safety and efficacy of osimertinib (AZD9291) in first-line patients with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004828-66	Population
1524	2014-003891-22	Medical University Innsbruck. 2015 Okt 6. EU-CTR: Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003891-22	Endpunkte
1525	2015-003715-38	MedImmune LLC. 2016 Mai 12. EU-CTR: A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003715-38	Intervention
1526	2007-005941-39	Merck & Co. I. 2008 Jun 30. EU-CTR: An Open Label, Randomized Phase I/IIa Trial Evaluating MK-0646 in Combination With Erlotinib (TARCEVA \u00c5) for Patients With Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer'. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005941-39	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1527	2019-001538-33	Merck Healthcare KGaA. 2019 Nov 28. EU-CTR: A Phase II, two arm study to investigate tepotinib combined with osimertinib in MET amplified, advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations and havi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001538-33	Intervention
1528	2004-001105-96	Merck KGaA. 2004 Sep 14. EU-CTR: Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing cisplatin / vinoelbine plus cetuximab versus cisplatin / vinorelbine as first-line treatment for patients with EGFR-expressing adva... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001105-96	Population
1529	2006-000871-13	Merck KGaA. 2006 Aug 9. EU-CTR: A Phase I/II, Open Label, Dose-Escalating Study Evaluating the Safety and Efficacy of the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody EMD 72000 (Matuzumab) in Combination with ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000871-13	Intervention
1530	2008-004148-35	Merck KGaA. 2010 Apr 19. EU-CTR: Cilengitide and cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for subjects with advanced NSCLC. Open-label, randomized, controlled, multicenter Phase II study in... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004148-35	Population
1531	2012-003126-25	Merck KGaA. 2012 Sep 27. EU-CTR: An Open-Label, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VX-970/M6620 in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25	Intervention
1532	2014-005060-15	Merck KGaA. 2015 Jun 23. EU-CTR: A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15	Population
1533	2015-005696-24	Merck KGaA. 2016 Jul 4. EU-CTR: A Phase II, single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (V... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005696-24	Intervention
1534	2016-001604-28	Merck KGaA. 2017 Feb 7. EU-CTR: A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib(MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001604-28	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1535	2018-001529-24	Merck KGaA. 2018 Aug 31. EU-CTR: A Phase IIa, single-arm, multi center study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced sq... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001529-24	Intervention
1536	2018-003265-34	Merck KGaA. 2019 Jun 4. EU-CTR: A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 with Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003265-34	Intervention
1537	2014-000323-25	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2014 Jul 4. EU-CTR: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Population
1538	2014-001473-14	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2014 Okt 14. EU-CTR: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Na >ve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Population
1539	2015-003694-15	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2016 Mrz 4. EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	Intervention
1540	2017-004188-11	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2018 Mai 9. EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Intervention
1541	2018-002598-22	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2018 Okt 19. EU-CTR: A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22	Population
1542	2017-003134-85	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2019 Feb 4. EU-CTR: A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1543	2018-003794-98	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2019 Feb 20. EU-CTR: A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) wh... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98	Population
1544	2018-003791-12	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2019 Apr 26. EU-CTR: A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously trea... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12	Population
1545	2018-003824-35	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2019 Mai 2. EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as Fir... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35	Intervention
1546	2018-004720-11	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2019 Jun 18. EU-CTR: A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	Population
1547	2020-001629-29	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2020 Aug 17. EU-CTR: Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated w... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001629-29	Studienstatus
1548	2020-001626-56	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2020 Sep 6. EU-CTR: Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001626-56	Population
1549	2020-001627-14	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2020 Sep 6. EU-CTR: Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients with PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Canc... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001627-14	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1550	2020-004034-38	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2021 Mrz 8. EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004034-38	Studienstatus
1551	2020-004049-35	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2021 Mrz 18. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004049-35	Population
1552	2020-002729-27	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2021 Jul 26. EU-CTR: A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherap... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002729-27	Population
1553	2012-004391-19	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CIM. 2013 Apr 9. EU-CTR: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Studienstatus
1554	2014-003277-42	Merus B.V.. 2015 Jan 13. EU-CTR: A Phase I/II Study of MCLA-128, a full length IgG1 Bispecific Antibody Targeting HER2 and HER3, in Patients with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003277-42	Population
1555	2021-000203-20	Merus N.V.. 2021 Aug 12. EU-CTR: Phase 1/2 dose escalation and expansion study evaluating MCLA-129, a human anti-EGFR and anti-c-MET bispecific antibody, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000203-20	Intervention
1556	2019-001845-42	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 2. EU-CTR: A Randomized Phase 3 Multicenter Open-label Study to Compare the Efficacy of TAK-788 as First-line Treatment Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001845-42	Intervention
1557	2016-001271-68	Millennium Pharmaceuticals IawosoTPCL. 2019 Mai 24. EU-CTR: A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of the Oral EGFR/HER2 Inhibitor TAK-788 (AP32788) in Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001271-68	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1558	2015-005141-32	Mylan GmbH. 2016 Jul 11. EU-CTR: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy and Safety of MYL-14020 Compared With Avastin TM , in the First-line Treatment of Patients with Stage IV Non-Squamous... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005141-32	Population
1559	2016-000084-16	NanoCarrier Co L. 2016 Nov 24. EU-CTR: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16	Intervention
1560	2012-005272-34	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose NVALT. 2013 Jan 28. EU-CTR: Iressa RE-challenge in advanced NSCLC EGFR mutated patients who responded to an EGFR-TKI used as first-line or previous treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005272-34	Intervention
1561	2019-003474-35	Nektar Therapeutics. 2020 Feb 13. EU-CTR: A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab with or without Chemotherapy in Patients wit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003474-35	Studienstatus
1562	2010-019106-16	Netherlands Cancer Institute (NKI). 2010 Mai 31. EU-CTR: Phase II and Pharmacological Study with Wee-1 Inhibitor AZD1775 Combined with Carboplatin in Patients with p53 Mutated Epithelial Ovarian Cancer that Show Early Relapse (< 3 months) or Progressio... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019106-16	Population
1563	2014-001855-22	Netherlands Cancer Institute- Antoni van Leeuwenhoek Hospital. 2015 Jan 14. EU-CTR: Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype non-small cell lung cancer and colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	Population
1564	2013-001237-41	Norwegian University of Science and Technology. 2013 Jun 5. EU-CTR: A Randomized Phase III Study Comparing Maintenance Pemetrexed Therapy After Induction Chemotherapy Versus Pemetrexed at Progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41	Population
1565	2020-003677-21	Novartis Farmac [†] utica S.A.. 2021 Jun 28. EU-CTR: A phase III randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib in combination with osimertinib versus platinum - pemetrexed based doublet chemotherapy in patients with loca...	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21	
1566	2008-002309-38	Novartis Farmac t° utica SA. 2008 Dez 22. EU-CTR: Estudio Fase III, multic t° ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de ASA404 en combinaci t° n con docetaxel, como tratamiento de segunda l t° inea para pacientes con c t° ncer de pulm t° n de ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002309-38	Intervention
1567	2015-001241-84	Novartis Farmac t° utica SA. 2015 Aug 26. EU-CTR: A phase Ib/II, open-label, multicenter trial with oral cMET inhibitor INC280 alone and in combination with erlotinib versus platinum/pemetrexed in adult patients with EGFR mutated, cMET-amplified, ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001241-84	Population
1568	2012-001050-25	Novartis Farmaceutica S.A. 2012 Okt 17. EU-CTR: A multicenter, open-label, randomized phase II study to evaluate the efficacy of AUY922 vs pemetrexed or docetaxel in NSCLC patients with EGFR mutations who have progressed on prior EGFR TKI treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001050-25	Studienstatus
1569	2017-000241-49	Novartis Pharma AG. 2017 Dez 5. EU-CTR: A Phase 2, multicenter, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49	Population
1570	2017-003998-34	Novartis Pharma AG. 2018 Jun 15. EU-CTR: A Randomized, Open-label, Phase III Study of single agent Nazartinib Versus Investigator O° choice (Erlotinib or Gefitinib) as First-Line Treatment in Patients with locally advanced or metastatic No... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003998-34	Population
1571	2018-001420-19	Novartis Pharma AG. 2019 Jan 23. EU-CTR: A phase II, multicenter, randomized, two-arm study of capmatinib (INC280, an oral MET inhibitor) and spartalizumab (PDR001, a PD-1 inhibitor) combination therapy versus docetaxel in pretreated adul... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001420-19	Population
1572	2019-002660-27	Novartis Pharma AG. 2019 Dez 12. EU-CTR: A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally adva... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002660-27	Intervention
1573	2019-003097-11	Novartis Pharma AG. 2020 Jul 20. EU-CTR: A double-blind, placebo controlled, randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) and spartalizumab (PDR001) combination therapy versus capmatinib and placebo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003097-11	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1574	2020-001578-31	Novartis Pharma AG. 2020 Aug 26. EU-CTR: A phase III, randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib versus SoC docetaxel chemotherapy in previously treated patients with EGFR wt, ALK negative, locally advance... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001578-31	Intervention
1575	2020-002288-69	Novartis Pharma AG. 2020 Sep 3. EU-CTR: A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Capmatinib in Participants with MET exon 14 skipping mutation positive, advanced, Non Small-Cell Lung Cancer that has metastasized to the Brain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002288-69	Intervention
1576	2004-003018-41	Novartis Pharma Services AG. 2005 Aug 18. EU-CTR: Open label, non-randomized, phase 2 Study investigating the effect of RAD001 monotherapy in patients with advanced NSCLC previously treated with either chemotherapy only or with chemotherapy and EG... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003018-41	Intervention
1577	2010-020116-11	Novartis Pharma Services AG. 2010 Nov 22. EU-CTR: A phase II, multi-center, open-label study of AUY922 administered IV on a once-weekly schedule in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have received at least two lines of prior che... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020116-11	Intervention
1578	2010-024011-14	Novartis Pharma Services AG. 2011 Jun 22. EU-CTR: An open label two-stage study of orally administered BKM120 in patients with metastatic non-small cell lung cancer with activated PI3K pathway. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024011-14	Population
1579	2011-001161-41	Novartis Pharma Services AG. 2012 Sep 20. EU-CTR: A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-smal... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001161-41	Intervention
1580	2011-002569-39	Novartis Pharma Services AG. 2013 Mrz 14. EU-CTR: A phase IB/II, open label, multicenter study of INC280 administered orally in combination with gefitinib in adult patients with EGFR mutated, c-MET-amplified non-small cell lung cancer who have pro... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002569-39	Intervention
1581	2013-004482-14	Novartis Pharma Services AG. 2014 Aug 15. EU-CTR: A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut δ TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1582	2014-000726-37	Novartis Pharma Services AG. 2014 Nov 24. EU-CTR: A phase Ib/II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with INC280 in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	Studienstatus
1583	2014-000316-34	Novartis Pharma Services AG. 2015 Mrz 12. EU-CTR: A phase I/II multicenter, open-label study of CLR457 administered orally in adult patients with advanced solid malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000316-34	Intervention
1584	2014-003850-15	Novartis Pharma Services AG. 2015 Mai 8. EU-CTR: A phase II, multicenter, study of oral cMET inhibitor INC280 in adult patients with EGFR wild-type (wt), advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003850-15	Population
1585	2014-003731-20	Novartis Pharma Services AG. 2015 Mai 19. EU-CTR: A phase II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with Nivolumab in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer and of INC280 in combination with Nivolumab in adult... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003731-20	Intervention
1586	2015-000449-21	Novartis Pharma Services AG. 2015 Aug 31. EU-CTR: A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000449-21	Intervention
1587	2014-003929-17	Novartis Pharma Services AG. 2015 Okt 1. EU-CTR: Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003929-17	Intervention
1588	2009-009315-22	NVALT. 2009 Feb 25. EU-CTR: A randomized phase II study of erlotinib compared to single agent chemotherapy-erlotinib combination in pretreated patients with advanced NSCLC (NVALT10 study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009315-22	Studienstatus
1589	2009-018205-43	Oncology Department. 2010 Jun 30. EU-CTR: A clinical phase I / II trial of Belinostat in combination with Erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018205-43	Intervention
1590	2006-005905-79	OSI Pharmaceuticals I. 2007 Mrz 13. EU-CTR: A Phase 2 Randomized Study of Tarceva™ (erlotinib) as a Single Agent or Intercalated with Combination Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who have Tumo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005905-79	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1591	2005-001747-29	OSI Pharmaceuticals L. 2006 Nov 21. EU-CTR: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Single-agent Tarceva™ (erlotinib) Following Complete Tumor Resection and with or without Adjuvant Chemotherapy in Pati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001747-29	Population
1592	2015-000307-10	Oslo university hospital. 2015 Mai 27. EU-CTR: AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10	Intervention
1593	2007-004786-17	OSPEDALE FATEBENEFRAPELLI E OFTALMICO DI MILANO. 2008 Jan 31. EU-CTR: Tailor (Tarceva Italian Lung Optimization tRial) Optimization of erlotinib for the treatment of patients with advanced non small cell lung cancer: an Italian randomised trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004786-17	Studienstatus
1594	2013-002049-13	Oulu University Hospital. 2013 Nov 29. EU-CTR: Erlotinib treatment beyond progression in EGFR mutant or patients who have responded to EGFR TKI in stage IIIB/IV NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002049-13	Studienstatus
1595	2007-001264-72	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust. 2007 Mai 16. EU-CTR: A Phase II Trial of Erlotinib as first line therapy in Non-Small Cell Lung Cancer over-expressing EGFR. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001264-72	Intervention
1596	2019-002743-26	Paulien van Deutekom Foundation. 2020 Feb 4. EU-CTR: Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002743-26	Population
1597	2018-002382-19	PDC*line Pharma SAS. 2019 Jun 13. EU-CTR: An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, asso... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002382-19	Studienstatus
1598	2013-003953-13	Peregrine Pharmaceuticals I. 2014 Apr 1. EU-CTR: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIB/IV Non-Squamous Non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13	Studienstatus
1599	2016-003315-35	Pfizer Inc. 2017 Aug 1. EU-CTR: A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1600	2009-012504-13	Pfizer Inc 235 East 42nd Street NYN. 2010 Jan 20. EU-CTR: PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAP... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13	Intervention
1601	2015-001879-43	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2016 Mrz 11. EU-CTR: A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	Intervention
1602	2015-002552-27	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2016 Jul 14. EU-CTR: A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WI... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27	Intervention
1603	2017-001741-27	Pfizer Inc.. 2018 Mrz 28. EU-CTR: A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27	Studienstatus
1604	2017-001509-33	Pfizer Inc. 2E4SNYN1. 2018 Mai 31. EU-CTR: A PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH THE POLY (ADENOSINE DIPHOSPHATE [ADP]-RIBOSE) POLYMERASE (PARP) INHIBITOR TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33	Studienstatus
1605	2009-012595-27	Pfizer Inc.235 East 42nd Street NYN1. 2010 Jan 20. EU-CTR: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27	Population
1606	2017-004345-24	Pfizer Inc.235 East 42nd Street NYN1. 2018 Sep 26. EU-CTR: A PHASE 2, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF AVELUMAB (BAVENCIO) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PREVIOUSLY TREATED NON-SMAL... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1607	2008-005235-14	Pfizer SA. 2009 Jan 30. EU-CTR: Ensayo en fase 2 aleatorizado de PF-00299804 frente a erlotinib para el tratamiento del c \dot{a} ncer de pulm \dot{a} n no microc \dot{a} ptico avanzado tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia previa A RAN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005235-14	Population
1608	2008-004908-31	Pharma Mar S.A.. 2008 Nov 18. EU-CTR: Ensayo cl \dot{a} nico y farmacocin \dot{a} ptico de fase II de infusi \dot{a} n de 30 minutos de PM02734 (Irvalec \dot{a}) cada tres semanas en pacientes con c \dot{a} ncer no microc \dot{a} ptico de pulm \dot{a} n (CNMP) epidermoide previamente tratado... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004908-31	Population
1609	2012-003361-18	PIERRE FABRE MEDICAMENT. 2013 Jan 24. EU-CTR: Phase II trial of oral vinorelbine in Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) positive mutation after a failure to tr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003361-18	Population
1610	2014-003859-61	PIERRE FABRE MEDICAMENT. 2015 Jul 28. EU-CTR: Randomized Phase II study comparing single agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer unfit for a platinum-based chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003859-61	Population
1611	2006-000537-35	Portuguese Lung Cancer Study Group. 2006 Aug 4. EU-CTR: Open-label, Uncontrolled, Multicenter, Phase II study evaluating the efficacy and safety of Cetuximab in combination with Cisplatin & Gemcitabine as first-line therapy in patients with advanced non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000537-35	Population
1612	2017-005175-78	Prestige BioPharma Limited. 2019 Jul 23. EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Equivalence, Multicenter Phase III Trial to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of HD204 to Avastin \dot{a} in patients with Metas... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005175-78	Intervention
1613	2013-002872-42	Puma Biotechnology I. 2014 Mrz 25. EU-CTR: An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42	Intervention
1614	2012-004743-68	Puma Biotechnology I. 2014 Mai 6. EU-CTR: A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Teme sirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1615	2014-002613-31	Queen Mary University of London. 2015 Apr 27. EU-CTR: A Phase Ib/IIa study of AZD2014 in combination with Selumetinib in patients with advanced cancers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002613-31	Intervention
1616	2006-003420-10	Rigshospitalet. 2006 Nov 7. EU-CTR: Et fase II forsøg med Tarceva (erlotinib) og en undersøgelse af prædiktive markører ved første-line behandling af avanceret ikke-småcellet lungekancer hos patienter, der ikke er egnede til behandli... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003420-10	Population
1617	2010-020229-42	ROCHE. 2010 Jul 18. EU-CTR: A randomized phase II trial of erlotinib (TARCEVA) or intermittent dosing of erlotinib and docetaxel in male former smokers with locally advanced or metastatic squamous nonsmall cell lung cancer... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020229-42	Population
1618	2010-023892-24	ROCHE. 2011 Jan 26. EU-CTR: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023892-24	Intervention
1619	2011-002168-26	Roche (Magyarország) Kft.. 2012 Jan 5. EU-CTR: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA) AS SINGLE AGENT FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH ACTIVATING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (E... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26	Population
1620	2010-024061-48	Roche Bulgaria EOOD. 2011 Mai 25. EU-CTR: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva) treatment in patients with locally advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine k... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024061-48	Intervention
1621	2017-000076-28	Roche Farma S.A (Soc.Unipersonal) que realiza el ensayo. 2017 Aug 25. EU-CTR: 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 (NSCLC) HARBORIN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1622	2010-022509-17	Roche Farmac S.p.A. 2010 Dez 13. EU-CTR: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva®) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022509-17	Population
1623	2010-023869-21	Roche Oy. 2011 Feb 9. EU-CTR: A study of erlotinib (Tarceva®) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023869-21	Intervention
1624	2010-021120-96	Roche Products Limited. 2010 Nov 15. EU-CTR: A study to assess the incidence of mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor in UK patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic non-small cell... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021120-96	Population
1625	2009-017063-42	Roche Romania SRL. 2010 Dez 7. EU-CTR: Biomarkers Impact On the response to Treatment with Erlotinib in first line non-small cell lung Cancer with EGFR activating mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017063-42	Population
1626	2016-003924-22	ROCHE SAS. 2017 Mai 3. EU-CTR: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE-ARM, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN PATIENTS WITH ALK-REARRANGED NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER DISEASE PROGRESSION ON PRIOR A... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003924-22	Intervention
1627	2005-004508-35	Royal Marsden Hospital. 2005 Dez 14. EU-CTR: THE USE OF PET/CT SCANNING TO ASSESS EARLY RESPONDERS TO TARCEVA (ERLOTINIB): A PHASE II STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004508-35	Endpunkte
1628	2020-000035-50	Sanofi aventis recherche & développement. 2020 Jun 12. EU-CTR: Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000035-50	Population
1629	2015-005605-36	SCICLONE PHARMACEUTICALS ITALY S.R.L.. 2016 Jul 7. EU-CTR: Thymosin alpha 1 plus maintenance therapy with the Standard of Care (SoC) chemotherapy plus cisplatin (or carboplatin) in patients with metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), EGFR wild type. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005605-36	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1630	2008-001546-67	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2008 Jun 13. EU-CTR: A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	Intervention
1631	2015-001111-12	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2015 Jun 12. EU-CTR: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12	Studienstatus
1632	2017-005076-26	Seagen I. 2019 Apr 16. EU-CTR: Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26	Intervention
1633	2020-004873-29	Seagen Inc.. 2021 Jun 24. EU-CTR: A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination with Trastuzumab in Subjects with Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29	Population
1634	2019-001946-17	Seattle Genetics I. 2019 Nov 29. EU-CTR: Open-Label Phase 2 Study of Ladiratumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001946-17	Intervention
1635	2012-004977-23	SFJ LungCancer L. 2013 Apr 25. EU-CTR: ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004977-23	Intervention
1636	2019-003064-50	Shanghai Henlius Biotech I. 2020 Jun 17. EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Clinical Study of HLX10 (Recombinant Anti-PD-1 Humanized Monoclonal Antibody Injection) + Chemotherapy (Carboplatin-Nanoparticle Albumin-Bound (na... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003064-50	Intervention
1637	2010-021092-89	SOUTHERN ITALY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. 2011 Apr 7. EU-CTR: Cisplatin and Alimta with panitumumaB for Advanced non-squamous Lung cAncer (CABALA Trial): a SICOG multicenter, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021092-89	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1638	2016-004353-32	Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP). 2017 Sep 1. EU-CTR: Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Population
1639	2017-005154-11	Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP). 2018 Mai 31. EU-CTR: Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung c... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11	Population
1640	2020-005213-40	SPECTRUM PHARMACEUTICALS. 2021 Jul 22. EU-CTR: An Open-Label Extension Study to Allow Continued Dosing and/or Follow-up of Patients who have had Previous Exposure to Poziotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005213-40	Intervention
1641	2018-001868-36	Spectrum Pharmaceuticals I. 2018 Okt 18. EU-CTR: A Phase 2 Study of Poziotinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, Locally Advanced or Metastatic, with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation (POZITIVE20-1). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001868-36	Intervention
1642	2015-004506-42	Stemcentrx Inc.. 2016 Apr 25. EU-CTR: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Rovalpituzumab Tesirine (SC16LD6.5) for Third-line and Later Treatment of Subjects with Relapsed or ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004506-42	Intervention
1643	2018-001521-97	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2018 Nov 20. EU-CTR: Phase II single arm study of afatinib in combination with cetuximab in EGFR exon 20 insertion positive non-small-cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001521-97	Intervention
1644	2018-004854-12	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Apr 12. EU-CTR: An Open-label Single-arm Pharmacokinetic Trial, Investigating the Effect of CYP3A4 inhibitor Ritonavir on the Pharmacokinetics of Erlotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004854-12	Intervention
1645	2018-004798-29	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Jul 12. EU-CTR: Track and treat in NSCLC (TATIN) ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1646	2018-002885-38	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2018 Dez 7. EU-CTR: Trastuzumab-emtansine and osimertinib combination treatment to target HER2 bypass track resistance in EGFR mutation positive NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002885-38	Intervention
1647	2010-022104-50	Stichting NVALT Studies. 2010 Nov 22. EU-CTR: A randomized phase II study of paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous-non-small cell lung cancer: NVALT12. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022104-50	Intervention
1648	2013-004303-39	Stichting NVALT Studies. 2014 Apr 11. EU-CTR: A randomized phase III study of erlotinib compared to intercalated erlotinib with cisplatinum pemetrexed as first-line therapy for advanced EGFR mutated non-small-cell lung cancer. The NVALT17 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004303-39	Population
1649	2016-003912-11	Symphogen A/S. 2017 Mrz 10. EU-CTR: An Open-label, Multicenter Phase 1a/2a Trial Investigating the Safety, Tolerability and Antitumor Activity of Multiple Doses of Sym015, a Monoclonal Antibody Mixture Targeting MET, in Patients with... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003912-11	Intervention
1650	2011-001084-42	Synta Pharmaceuticals Corp.. 2011 Jul 15. EU-CTR: A Randomized, Phase IIb/III Study of Ganetespib (STA-9090) in Combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in Subjects with Stage IIIb or IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001084-42	Population
1651	2012-004349-34	Synta Pharmaceuticals Corporation. 2013 Feb 19. EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34	Population
1652	2016-001806-40	Taiho Oncology I. 2016 Nov 3. EU-CTR: A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40	Intervention
1653	2017-004415-39	Taiho Oncology I. 2019 Feb 5. EU-CTR: A PHASE 1/2, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF TAS0728, AN ORAL COVALENT BINDING INHIBITOR OF HER2, IN SUBJECTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS W... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1654	2013-003299-10	The Netherlands Cancer Institute. 2014 Jan 14. EU-CTR: Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10	Studienstatus
1655	2014-002209-39	The Netherlands Cancer Institute. 2014 Jul 30. EU-CTR: Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant non-small cell lungcancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002209-39	Studienstatus
1656	2013-004698-29	Threshold Pharmaceuticals I. 2014 Mai 12. EU-CTR: A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29	Population
1657	2020-000505-80	TRANSGENE. 2020 Dez 17. EU-CTR: A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Intervention
1658	2017-000154-19	UNICANCER. 2017 Jul 19. EU-CTR: A phase II randomized trial comparing alpelisib and fulvestrant versus chemotherapy as maintenance therapy in patients with PIK3CA mutated advanced breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000154-19	Population
1659	2017-005142-29	UNICANCER. 2018 Aug 30. EU-CTR: PD-(L)1 iNhibitors with concurrent iRradiation at VArIed tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29	Studienstatus
1660	2017-005121-21	Universit ätssklinikum Essen. 2018 Nov 13. EU-CTR: Exploring the theragnostic value of osimertinib in EGFR-mutated lung cancer (THEROS) - A multicentric phase II study in patients with TKI-resistant EGFR-mutated lung cancer exhibiting early metabol... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005121-21	Intervention
1661	2019-002197-31	Universit ätssmedizin Mainz IrZkS. 2020 Mai 12. EU-CTR: AFAMOSI: Prospective, randomized, multicenter Phase IV study to evaluate the efficacy and safety of afatinib followed by osimertinib compared to osimertinib in patients with EGFRmutated/T790M Mutat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002197-31	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1662	2020-001050-22	Universität Mainz IrZkS. 2020 Sep 16. EU-CTR: A Phase II randomized Study to evaluate the efficacy and safety of Cisplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy combined with Durvalumab followed by Maintenance Therapy with Durvalumab versus... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001050-22	Intervention
1663	2011-003608-19	University College London. 2011 Dez 19. EU-CTR: Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	Population
1664	2005-005393-73	University Cologne. 2007 Sep 14. EU-CTR: A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Accuracy of FDG-/FLT- PET for Early Prediction of Non-Progression in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) treated with Erlotinib and t... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005393-73	Intervention
1665	2011-001518-33	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2012 Sep 10. EU-CTR: A signal seeking window trial of AZD8931 in patients with resectable non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001518-33	Intervention
1666	2015-000907-19	University Medical Center Groningen. 2015 Sep 10. EU-CTR: MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic solid tumors after or during investigational imaging. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19	Intervention
1667	2017-004734-28	University Medical Center Groningen. 2019 Feb 13. EU-CTR: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M in lung cancer. The position-20 trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004734-28	Intervention
1668	2009-012607-26	University of Cologne. 2009 Dez 10. EU-CTR: MIMEB - Molecular Imaging with erlotinib and bevacizumab. A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Accuracy of FDG-/FLT-PET and DCE-MRI for Early Prediction of Non-Progression in Patients with Adv... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012607-26	Intervention
1669	2005-004677-20	University of Heidelberg KMDSTO. 2006 Mrz 17. EU-CTR: Randomised Phase II/III Study on Sectional Single Agent Gemcitabine and Docetaxel Versus Carboplatine / Gemcitabine Doublet Therapy, both combined Cetuximab in the Treatment of Advanced NSCLC (Stag... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004677-20	Population
1670	2012-004537-16	University of Leeds. 2013 Jan 25. EU-CTR: An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1671	2020-004265-39	Verastem I. 2021 Jun 23. EU-CTR: A Phase 2 Study of VS-6766 (Dual RAF/MEK Inhibitor) as a Single Agent and In Combination with Defactinib (FAK Inhibitor) in Recurrent KRAS-Mutant (KRAS-MT) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004265-39	Population
1672	2018-001863-21	Vestre Viken Hospital Trust. 2018 Nov 30. EU-CTR: First-line treatment with osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer, coupled to extensive translational studies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001863-21	Population
1673	2012-000345-12	VU Medical Center. 2012 Jun 6. EU-CTR: A phase II study of gefitinib and fulvestrant in patients with advanced, EGFR mutated non-small cell lung cancer pretreated with reversible EGFR tyrosine kinase inhibitors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000345-12	Intervention
1674	2015-004760-11	VU Medical Centre. 2016 Aug 25. EU-CTR: 89Zirconium-labeled nivolumab and 18F-labeled anti-PD-L1 as predictive imaging biomarkers of response and toxicity in nivolumab treated patients with non-small-cell lung cancer ÔÇô a feasibility study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004760-11	Studienstatus
1675	2015-004260-10	VU Medical Centre. 2017 Jan 6. EU-CTR: 89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer ÔÇô a feasibility study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10	Studienstatus
1676	2015-005765-23	VU Medical Centre. 2017 Okt 10. EU-CTR: Companion biomarker development for MEDI4736 treated non-small-cell lung cancer patients using 89Zirconium-labeled MEDI4736 ÔÇô a feasibility study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005765-23	Intervention
1677	2020-003025-37	VU University Medical Center. 2020 Okt 6. EU-CTR: COMBINING AFATINIB AND CONCURRENT CHEMOTHERAPY, FOLLOWED BY OSIMERTINIB AND CONCURRENT CHEMOTHERAPY, IN UNTREATED EGFR POSITIVE NSCLC TUMORS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003025-37	Population
1678	2017-001455-32	Worldwide Innovative Network Association. 2017 Dez 15. EU-CTR: A proof of concept study to explore safety and efficacy of tri-therapy approach in advanced/metastatic NSCLC and retrospectively assess the ability of integrated genomics and transcriptomics to mat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32	Intervention
1679	2009-016509-41	WWCR WCR. 2010 Jul 7. EU-CTR: A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016509-41	
1680	2005-003097-19	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.. 2006 Feb 10. EU-CTR: Estudio de fase 2 de HKI-272 en sujetos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado A Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003097-19	Intervention
1681	2005-000914-11	Yamanouchi Europe B.V.(to be renamed Astellas Pharma Europe B.V.by August 2005). 2005 Okt 14. EU-CTR: A Phase II, Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Patients With Advanced Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed One or Two Prior Lines of Therapy, at Least One of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000914-11	Intervention
1682	2019-004814-32	Yuhan Corporation. 2020 Jul 24. EU-CTR: A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Lazertinib versus Gefitinib as the First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizin... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004814-32	Intervention
1683	2011-006134-17	ZIOPHARM Oncology I. 2012 Jul 30. EU-CTR: A Multi-center, Open-Label, Adaptive, Randomized Study of Palifosfamide-tris, a Novel DNA Crosslinker, in Combination with Carboplatin and Etoposide (PaCE) Chemotherapy versus Carboplatin and Etopo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006134-17	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
1684	EUCTR2011-004903-20-NL	[n/a]. 2012 Mai 29. WHO ICTRP: Treatment with hydroxychloroquine and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004903-20-NL	Intervention
1685	EUCTR2014-002238-29-NL	[n/a]. 2018 Jun 5. WHO ICTRP: Paclitaxel-trastuzumab in Lung cancer-patients with an EGFR mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002238-29-NL	Intervention
1686	NCT00815971	Aarhus University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Gene in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) and the Relation to Response of Treatment With Erlotinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00815971	Studienstatus
1687	NCT02365662	AbbVie. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of ABBV-221 in Subjects With Advanced Solid Tumor Types Likely to Exhibit Elevated Levels of Epidermal Growth Factor Receptor. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365662	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1688	NCT04928846	AbbVie. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A Study to Assess Disease Activity and Adverse Events of Intravenous (IV) Telisotuzumab Vedotin Compared to IV Docetaxel in Adult Participants With Previously Treated Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04928846	Population
1689	NCT01532089	Academic and Community Cancer Research United. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib Hydrochloride With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532089	Population
1690	NCT02448251	ACEA Therapeutics I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010MA in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448251	Intervention
1691	NCT03125200	ADC Therapeutics SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of ADCT-502 in Patients With Advanced Solid Tumors With human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Expression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125200	Intervention
1692	NCT03872440	Addario Lung Cancer Medical Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: PDX Models From EGFR Mutant Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872440	Publikationstyp
1693	JPRN-UMIN000037232	Advanced Cancer Translational Research Institute. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: The continuous evaluation of EGFR mutation in EGFR-mutation positive lung cancer patients during EGFR TKI treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037232	Studienstatus
1694	JPRN-UMIN000026197	Advanced Clinical Trial chest surgery Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II trial of induction erlotinib followed by surgical resection in patients with pathologically confirmed stage IIIA-N2 EGFR mutated non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026197	Population
1695	ChiCTR1800020397	Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Single arm, exploratory study for apatinib mesylate combined with EGFR-TKI in patients with EGFR mutation-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020397	Intervention
1696	ChiCTR1800019138	Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Anlotinib combined with first-generation EGFR-TKI in comparison with TKI alone in patients with advanced NSCLC with EGFR mutation positive and slow progression after TKI therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019138	Intervention
1697	NCT03420079	Ahon Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase I Study of FCN-411 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Chinese Patients With EGFR Positive Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420079	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1698	JPRN-UMIN000030121	Aichi Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A comparative analysis of the mechanisms of resistance to EGFR-TKI in clinical practice: Retrospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030121	Population
1699	JPRN-UMIN000025112	Aichi Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Clinical efficacy of Liquid biopsy for acquired resistance to afatinib in EGFR positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025112	Studienstatus
1700	EUCTR2014-001983-36-DE	AIO Sg. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after treatment with afatinib as first EGFR-targeting agent followed by a platinum-based induction chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001983-36-DE	Intervention
1701	NCT02326285	AIO Sg. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIb. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326285	Population
1702	NCT02488694	AIO Sg. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488694	Studienstatus
1703	DRKS00008026	AIO Sg. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Induction Therapy With Gefitinib Followed by Chemotherapy With Docetaxel and Cisplatin and Intercalated Gefitinib in NSCLC Stages II-IIIb With Activating EGFR Mutation - A Single Arm Phase II Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008026	Intervention
1704	ChiCTR2000040962	Air Force Medical Center. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A phase II study to evaluate the efficacy and safety of Durvalumab combined with chemotherapy in the whole process management of non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040962	Intervention
1705	NCT01857271	Albert Einstein College of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857271	Population
1706	NCT00343187	Allergan. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase II Study of ACZONE® (Dapsone) Gel, 5% As a Treatment For Tarceva® (Erlotinib) Related Rash. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00343187	Population
1707	NCT00898924	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2016 Jul 11. WHO ICTRP: Epidermal Growth Factor Receptor and K-ras Mutations in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00898924	Studienstatus
1708	NCT03787992	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Alflutinib Mesylate Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAG). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787992	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1709	NCT03127449	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: AST2818 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127449	Intervention
1710	NCT02973763	Allist Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973763	Population
1711	NCT04853342	Allist Pharmaceuticals I. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: To Assess the Efficacy and Safety of Furmonertinib Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage II-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853342	Population
1712	NCT04958967	Allist Pharmaceuticals I. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Phase Ib Study of FURMONERTINIB in Patients With NSCLC Having Exon 20 Insertion Mutation (FAVOUR1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04958967	Intervention
1713	NCT04858958	Allist Pharmaceuticals I. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Study of FURMONERTINIB in Patients With NSCLC Having Exon 20 Insertion Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04858958	Intervention
1714	NCT03653546	Alpha Biopharma (Jiangsu) Co. L. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: First Line Treatment in EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC Patients With Central Nervous System (CNS) Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03653546	Population
1715	NL8985	Amsterdam UMC. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Combining Afatinib and Concurrent Chemotherapy, Followed by Osimertinib and Concurrent Chemotherapy, in Untreated EGFR Positive NSCLC Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8985	Population
1716	NCT00048087	Anderson Cancer Center MD. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Iressa/Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00048087	Intervention
1717	NCT00063258	Anderson Cancer Center MD. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Tarceva Surgery for Resectable Stage IIIA(N2) and IIIB (T4 N2) Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063258	Population
1718	NCT00043823	Anderson Cancer Center MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Avastin and Tarceva for Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00043823	Intervention
1719	NCT00254384	Anderson Cancer Center MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Docetaxel, Cisplatin, and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage I-III Non-small Cell Lung Cancer Following Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254384	Population
1720	NCT04013542	Anderson Cancer Center MD. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Radiation Therapy in Treating Patients With Stage 2-3 Non-small Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04013542	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1721	NCT03410043	Anderson Cancer Center MD. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Osimertinib, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, NORTHSTAR Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410043	Intervention
1722	NCT04479306	Anderson Cancer Center MD. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Osimertinib in Combination With Alisertib or Sapanisertib for the Treatment of Osimertinib-Resistant EGFR Mutant Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04479306	Intervention
1723	NCT05017025	Anderson Cancer Center MD. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Aurora Kinase Inhibitor LY3295668 in Combination With Osimertinib for the Treatment of Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017025	Intervention
1724	NCT04971187	Anderson Cancer Center MD. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Bintrafusp Alfa With Pemetrexed and Platinum-Based Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04971187	Intervention
1725	NCT05045404	Anderson Cancer Center MD. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Pozitotinib and Ramucirumab for the Treatment of EGFR Exon 20 Mutant Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05045404	Intervention
1726	NCT03066206	Anderson Cancer Center MD. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Pozitotinib in EGFR Exon 20 Mutant Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066206	Intervention
1727	NCT02321540	Anderson Cancer Center MD. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321540	Intervention
1728	NCT01965275	Anhui Medical University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: High-Dose,Pulsatile Erlotinib/Gefitinib for Advanced NSCLC Patients After Failure of Standard Dose EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965275	Studienstatus
1729	EUCTR2019-001757-54-GB	Apollomics I. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate safety and effectiveness of APL-101 for the treatment of advanced c-Met expressing solid tumors, including NSCLC, and to find the best dose. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001757-54-GB	Intervention
1730	EUCTR2019-001757-54-FR	Apollomics I. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate safety and effectiveness of APL-101 for the treatment of advanced c-Met expressing solid tumors, including NSCLC, and to find the best dose. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001757-54-FR	Intervention
1731	NCT03175224	Apollomics Inc.. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: APL-101 Study of Subjects With NSCLC With c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulation Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175224	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1732	NCT03846310	Arcus Biosciences I. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846310	Intervention
1733	NCT01449461	Ariad P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449461	Intervention
1734	NCT00831454	Armando Santoro MD. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Identification of EGFR-TKIs Sensitivity or Resistance Markers in NSCLC May Help in Optimal Patient Selection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831454	Endpunkte
1735	KCT0002980	Asan Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: An open-label, multicenter, phase II study of Capmatinib in patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 skipping mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002980	Intervention
1736	NCT03693339	Asan Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Capmatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring cMET exon14 Skipping Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693339	Intervention
1737	KCT0003376	Asan Medical Center. 2021 Apr 22. WHO ICTRP: Gefitinib as Sequential Therapy in Stage III NSCL Patient With Sensitizing EGFR Mutations Who Have Not Progressed Following Platinum-based, CCRT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003376	Intervention
1738	KCT0006341	Asan Medical Center. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: REAL WORLD OUTCOMES OF OSIMERTINIB FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH POSITIVE EGFR T790M MUTATION : A MULTICENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN SOUTH KOREA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006341	Intervention
1739	ACTRN12614001248651	Asbestos Disease Research Institute. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: The first testing of TargomiRs in the human setting: dose-finding studies in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001248651	Intervention
1740	NCT02369198	Asbestos Diseases Research Foundation. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: MesomiR 1: A Phase I Study of TargomiRs as 2nd or 3rd Line Treatment for Patients With Recurrent MPM and NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369198	Intervention
1741	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001777	Intervention
1742	EUCTR2015-001970-16-IT	ASSOCIAZIONE PIEMONTESE DI ONCOLOGIA TORACICA (APOT). 2021 Apr 5. WHO ICTRP: this trial is finalized to evaluate the tolerability and the quality of life in patients with Lung cancer who take AZD9291. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001970-16-IT	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1743	NCT03042013	Astellas Pharma Global Development I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study for Subjects Who Are Participating in an Astellas-sponsored ASP8273 Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03042013	Intervention
1744	EUCTR2015-002894-39-GB	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized Phase 3 Efficacy Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors with EGFR Activating Mutations (SOLAR Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002894-39-GB	Intervention
1745	NCT02113813	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Dose Escalation Study of ASP8273 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113813	Intervention
1746	NCT02495233	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of ASP2215 in Combination With Erlotinib in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495233	Intervention
1747	NCT03082300	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of ASP8273 in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082300	Intervention
1748	NCT02588261	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors With EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588261	Population
1749	DRKS00010125	Astellas Pharma Global Development I. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized Phase 3 Efficacy Study of ASP8273 vs Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors With EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010125	Intervention
1750	PER-009-16	Astellas Pharma Global Development I. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: SOLAR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-009-16	Studienstatus
1751	NCT02500927	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of ASP8273 in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor-Na ⁺ -ve Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500927	Intervention
1752	NCT02192697	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Open Study of ASP8273 in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192697	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1753	NCT01221077	Astellas Pharma Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Erlotinib (Tarceva TM) in Combination With OSI-906 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Activating Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221077	Population
1754	NCT01106781	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Non-interventional Survey on the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Status in Completely Resected Chinese Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Adenocarcinoma Histology. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106781	Population
1755	NCT01219543	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase I Study of AZD1480 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Escalation Phase, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Non-smokers With Lung Metastasis and Gastric Cancer and Solid Tumour in the Expansion Phase. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01219543	Intervention
1756	NCT01000740	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study on the Long Term Survivals in an Expand Access Program (EAP) of Iressa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000740	Intervention
1757	NCT01525199	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Diagnosis and Treatment Strategies in Patients With NSCLC With or Without EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525199	Population
1758	NCT00997230	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Epidemiological and Scientific Evaluation of EGFR Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or m. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00997230	Population
1759	NCT01081496	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01081496	Endpunkte
1760	NCT00922025	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Multicentre Study to Explore the Correlation Between Smoking Pattern and Clinical Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Male Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922025	Studienstatus
1761	NCT01167972	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167972	Endpunkte
1762	NCT01795352	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Retrospective Study in a NSCLC M+ p. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01795352	Studienstatus
1763	NCT01112397	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Assess Safety, Tolerability and PK of AZD1480 in Patients With Solid Tumours. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01112397	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1764	NCT01185314	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: To Study the Changes in Protein in Lung Cells of Asian Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01185314	Endpunkte
1765	NCT01955681	AstraZeneca. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: A Retrospective, Non-interventional, Multicenter, Observational Chart Review Study to Explore the Clinical Benefits of Retreatment With TKI in the Real World. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955681	Studienstatus
1766	NCT01153399	AstraZeneca. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: A Non-interventional Study (NIS) Registry for the Epidemiological and Scientific Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153399	Population
1767	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: AZD9291 US Expanded Access Program. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451852	Population
1768	NCT01785888	AstraZeneca. 2016 Okt 3. WHO ICTRP: Europe-Japan Diagnostic Study for EGFR Testing. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785888	Studienstatus
1769	NCT01947868	AstraZeneca. 2016 Okt 3. WHO ICTRP: Evaluation of Symptoms Improvement in NSCLC Patients With First-Line Therapy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947868	Population
1770	NCT01203917	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy, Safety, Tolerability of Gefitinib as 1st Line in Caucasian Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203917	Population
1771	NCT01530334	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Iressa Re-Challenge in Advanced NSCLC EGFR M+ Patients Who Responded to Gefitinib Used as 1st Line or Previous Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530334	Intervention
1772	NCT01788163	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Asia Pacific and Russia Diagnostic Study for EGFR Testing. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788163	Population
1773	NCT02932345	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Gefitinib Long-term Survivor Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932345	Intervention
1774	NCT02475720	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Survey on the Treatment Reality of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475720	Studienstatus
1775	JPRN-JapicCTI-121908	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Continuing IRESSA 250mg in Addition to Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Have Progressed on First Line IRESSA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121908	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1776	JPRN-JapicCTI-152828	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Phase 3, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828	Population
1777	JPRN-JapicCTI-163308	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: ADAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163308	Population
1778	JPRN-JapicCTI-142652	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: AURA3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142652	Intervention
1779	JPRN-JapicCTI-152990	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: CAURAL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152990	Intervention
1780	JPRN-JapicCTI-132114	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics & Antitumour Activity of AZD9291 in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Therapy With an Epidermal Growth Factor ReceptorTyrosine Kinase Inhibitor Agent. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132114	Intervention
1781	JPRN-JapicCTI-142661	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: TATTON. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142661	Intervention
1782	NCT01544179	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of IRESSA Treatment Beyond Progression in Addition to Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01544179	Population
1783	NCT02321046	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An epidemiology Study to determine the Prevalence of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutations in Russian Patients With Advanced NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321046	Studienstatus
1784	NCT03457220	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457220	Population
1785	NCT02991274	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ARTEMIS DIANE T790M (An Amino Acid Substitution at Position 790 in EGFR, From a Threonine (T) to a Methionine (M)) Mutation at Hospital Laboratories in Comparison With Central Laboratory. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991274	Population
1786	NCT03133234	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133234	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1787	NCT03519958	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Testing Practices in Hong Kong. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519958	Studienstatus
1788	NCT03721289	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation in Real World of Molecular Testing and Treatment Patterns for EGFR Mutation in Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721289	Population
1789	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777567	Population
1790	NCT03853551	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib Study in Indian Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853551	Intervention
1791	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529995	Intervention
1792	NCT02474355	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474355	Population
1793	NCT03137264	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Resistance & Activating Mutations Diagnosed Among NSCLC Community Dwelling EGFR Mutation Positive Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137264	Population
1794	NCT02317016	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317016	Intervention
1795	NCT02197247	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197247	Intervention
1796	NCT03761901	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Describe Treatment Patterns and Outcomes in EGFRm NSCLC Patients in Belgium. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761901	Studienstatus
1797	NCT03562819	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate Concordance of Detecting EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation by Circulating Tumour Free DNA Versus Tissues Biopsy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562819	Population
1798	NCT02997501	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997501	Population
1799	NCT04031898	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment Patterns, Outcomes and Testing in EGFRm NSCLC Patients With EGFR TKI 1L Across Europe (REFLECT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04031898	Population
1800	NCT02228369	AstraZeneca. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228369	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1801	NCT03463525	AstraZeneca. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Open-label PET Study With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463525	Intervention
1802	CTRI/2010/091/002818	AstraZeneca. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: To Study the Changes in Protein in Lung Cells of Asian Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002818	Intervention
1803	NCT02777658	AstraZeneca. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: PANORAMA - Real World Molecular Testing, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes EGFR Mutation-Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777658	Studienstatus
1804	NCT02197234	AstraZeneca. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197234	Intervention
1805	NCT02157883	AstraZeneca. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157883	Intervention
1806	NCT02453282	AstraZeneca. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	Population
1807	NCT02542293	AstraZeneca. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC as 1st Line Therapy in Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	Population
1808	NCT02143466	AstraZeneca. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466	Intervention
1809	NCT03239340	AstraZeneca. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239340	Intervention
1810	NCT02454933	AstraZeneca. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933	Population
1811	NCT02151981	AstraZeneca. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151981	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1812	NCT02094261	AstraZeneca. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094261	Intervention
1813	DRKS00007609	AstraZeneca. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Phase I, Open-Label, Non-Randomised, Multicentre Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Pharmacokinetics of Simvastatin (a Sensitive CYP3A4 Substrate) in Patients With EGFRm Positive NSCLC Whose Disease Has Progressed on an EGFR TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007609	Intervention
1814	DRKS00008465	AstraZeneca. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008465	Intervention
1815	DRKS00003805	AstraZeneca. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific Evaluation of EGFR Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer)-REASON STUDY. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003805	Population
1816	DRKS00011061	AstraZeneca. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: PANORAMA - Real World Molecular Testing, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Patients With EGFR Mutation-Positive Locally Advanced or Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011061	Studienstatus
1817	NCT02908750	AstraZeneca. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSO) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908750	Intervention
1818	NCT03521154	AstraZeneca. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (LAURA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03521154	Intervention
1819	NCT04765059	AstraZeneca. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04765059	Population
1820	NCT01802632	AstraZeneca. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802632	Intervention
1821	NCT02442349	AstraZeneca. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442349	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1822	NCT03164616	AstraZeneca. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616	Population
1823	NCT04351555	AstraZeneca. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as Neoadjuvant Therapy for Patients With EGFRm Positive Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351555	Population
1824	NCT03778229	AstraZeneca. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778229	Intervention
1825	NCT05048797	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797	Population
1826	NCT03219970	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219970	Population
1827	NCT04686305	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Durvalumab With Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+ Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686305	Intervention
1828	NCT04207775	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Real World Study in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients, Progressed From First-line EGFR-TKI Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207775	Population
1829	NCT04606771	AstraZeneca. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study Comparing Savolitinib Plus Osimertinib vs Savolitinib Plus Placebo in Patients With EGFRm+ and MET Amplified Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606771	Intervention
1830	NCT04035486	AstraZeneca. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04035486	Population
1831	NCT04742192	AstraZeneca. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Non-interventional, Prospective Study to Determine Prevalence of EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04742192	Population
1832	NCT02163733	AstraZeneca. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163733	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1833	PER-071-15	ASTRAZENECA - PERU. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A PHASE III RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, GLOBAL STUDY OF MEDI4736 IN COMBINATION WITH TREMELIMUMAB THERAPY VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) (NEPTUNE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-15	Population
1834	PER-108-06	ASTRAZENECA - PERU. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: ZD6474 (ZACTIMA) Phase III Study in EGFR Failures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-108-06	Studienstatus
1835	EUCTR2006-002384-12-BE	AstraZeneca AB. 2012 Apr 18. WHO ICTRP: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB-IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002384-12-BE	Intervention
1836	EUCTR2006-001197-24-BE	AstraZeneca AB. 2012 Aug 14. WHO ICTRP: A Phase II, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Multi-centre Study Comparing gefitinib 250 mg (IRESSA) with erlotinib 150 mg (Tarceva) in Previously Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic (Stage III or IV) Non-Small Cell Lung Cancer with High Epidermal Growth Factor Receptor Gene Copy Number (EGFR FISH+) - ITEM. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001197-24-BE	Studienstatus
1837	EUCTR2014-000531-17-ES	AstraZeneca AB. 2014 Jun 10. WHO ICTRP: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000531-17-ES	Intervention
1838	EUCTR2005-004749-32-DE	AstraZeneca AB. 2014 Okt 7. WHO ICTRP: A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA) versus Docetaxel (TAXOTERE) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB-IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004749-32-DE	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1839	EUCTR2010-018614-70-PT	AstraZeneca AB. 2016 Dez 5. WHO ICTRP: An Open Label, Multicentre, Single Arm Study to Characterise the Efficacy, Safety and Tolerability of Gefitinib 250 mg (IRESSA) as First line Treatment in Caucasian Patients, who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018614-70-PT	Intervention
1840	EUCTR2015-000662-65-BE	AstraZeneca AB. 2017 Jul 17. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy; https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE	Intervention
1841	EUCTR2017-002359-27-ES	AstraZeneca AB. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: A molecular profiling study of osimertinib in patients with EGFR mutated lung cancer who have not yet received any drug therapy for advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-ES	Intervention
1842	EUCTR2017-002359-27-IT	AstraZeneca AB. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A molecular profiling study of osimertinib in patients with EGFR mutated lung cancer who have not yet received any drug therapy for advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-IT	Intervention
1843	EUCTR2018-001061-16-ES	AstraZeneca AB. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: A global study to assess the effects of osimertinib following chemoradiation in patients with Stage III unresectable non-small cell lung cancer (LAURA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001061-16-ES	Intervention
1844	EUCTR2014-000594-39-DE	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: AZD9291 versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000594-39-DE	Intervention
1845	EUCTR2015-001279-39-NL	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study of MEDI4736 +/- Tremelimumab Versus standard of care chemotherapy in advanced or metastatic lung cancer (MYSTIC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL	Intervention
1846	EUCTR2015-001279-39-BE	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study of MEDI4736 with or without Tremelimumab Versus standard of care chemotherapy in lung cancer (MYSTIC Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1847	EUCTR2012-004628-39-GB	AstraZeneca AB. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: To investigate the safety and tolerability of AZD9291 when given orally to patients with non small cell lung cancer. These patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva).. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004628-39-GB	Intervention
1848	EUCTR2011-004942-16-ES	AstraZeneca AB. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: A phaseIII study of IRESSA treatment beyond progression in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004942-16-ES	Intervention
1849	EUCTR2014-002694-11-HU	AstraZeneca AB. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Gefitinib or Erlotinib in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002694-11-HU	Intervention
1850	EUCTR2019-000650-61-GB	AstraZeneca AB. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A study comparing the efficacy and safety of osimertinib when given in combination with chemotherapy versus osimertinib alone in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000650-61-GB	Intervention
1851	EUCTR2018-003460-30-GB	AstraZeneca AB. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: A Phase II trial to find out the effectiveness and safety of durvalumab combined with olaparib compared to durvalumab alone, in treating patients with metastatic non-small cell lung cancer who have not had worsening of their cancer after treatment with durvalumab and chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003460-30-GB	Intervention
1852	EUCTR2018-001375-21-NL	AstraZeneca AB. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: A study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001375-21-NL	Intervention
1853	EUCTR2014-000531-17-IT	AstraZeneca AB. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000531-17-IT	Intervention
1854	CTRI/2020/06/025980	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to check if combination therapy of osimertinib plus platinum plus pemetrexed is better than monotherapy (osimertinib) for patient with Epidermal growth factor receptor positive Locally Advance or Metastatic Non- small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025980	Intervention
1855	CTRI/2020/12/029451	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Study in patients with EGFRm PLUS and MET Amplified Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer who have progressed	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		following treatment with Osimertinib with Savolitinib in Combination with Osimertinib vs Savolitinib in Combination with Placebo. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029451	
1856	CTRI/2018/10/016042	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Study of Osimertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016042	Studienstatus
1857	EUCTR2020-000058-89-BG	AstraZeneca AB. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib with or without Chemotherapy versus Chemotherapy alone as neoadjuvant therapy for Patients with Epidermal Growth Factor Receptor mutation positive resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000058-89-BG	Intervention
1858	EUCTR2020-000058-89-DE	AstraZeneca AB. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib with or without Chemotherapy versus Chemotherapy alone as neoadjuvant therapy for Patients with Epidermal Growth Factor Receptor mutation positive resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000058-89-DE	Intervention
1859	EUCTR2014-000338-46-DE	AstraZeneca AB. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A Phase III Study of MEDI4736, given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	Intervention
1860	EUCTR2018-001375-21-PL	AstraZeneca AB. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001375-21-PL	Intervention
1861	EUCTR2019-003969-18-IT	AstraZeneca AB. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A study to evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib against Chemotherapy Plus Placebo in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-IT	Intervention
1862	PER-091-20	AstraZeneca AB. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A PHASE III, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE, 3-ARM STUDY OF NEOADJUVANT OSIMERTINIB AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY ALONE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATION POSITIVE, RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NEOADAURA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-091-20	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1863	PER-030-19	AstraZeneca AB. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, INTERNATIONAL STUDY OF OSIMERTINIB AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE EGFR MUTATION-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (STAGE III) WHOSE DISEASE HAS NOT PROGRESSED FOLLOWING DEFINITIVE PLATINUM-BASED CHEMORADIATION THERAPY (LAURA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-19	Intervention
1864	PER-025-20	AstraZeneca AB. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF OSIMERTINIB WITH OR WITHOUT PLATINUM PLUS PEMETREXED CHEMOTHERAPY, AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATION - POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (FLAURA2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-20	Population
1865	JPRN-UMIN000024928	AstraZeneca KK. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Real world molecular testing among patients with EGFR mutation positive NSCLC following progression on an EGFR-TKI in Japan. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024928	Studienstatus
1866	JPRN-JapicCTI-194903	AstraZeneca KK. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: FLAURA2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194903	Population
1867	JPRN-JapicCTI-205325	AstraZeneca KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: NeoADAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205325	Population
1868	JPRN-JapicCTI-194965	AstraZeneca KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: SAVANNAH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194965	Intervention
1869	JPRN-JapicCTI-142551	AstraZeneca KK. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: AURA2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142551	Intervention
1870	JPRN-JapicCTI-152969	AstraZeneca KK. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: FLAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152969	Population
1871	CTRI/2018/10/015941	AstraZeneca Pharma India Limited. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A prospective, multicentre study to see the safety of Osimertinib in Indian adult patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive nonsmall cell lung cancer.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015941	Intervention
1872	CTRI/2021/07/035023	AstraZeneca Pharma India Limited. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Multicountry Study to assess EGFR Mutations in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/07/035023	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1873	CTRI/2018/08/015290	AstraZeneca Pharma India Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: An observational, multicentre, prospective study to see concordance of detecting EGFR mutation by circulating tumour free DNA versus tissues biopsy in Non small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015290	Intervention
1874	ACTRN12613000739718	AstraZeneca Pty Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A Blood Diagnostic test for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000739718	Studienstatus
1875	ACTRN12621000221853	Australian Genomic Cancer Medicine Centre. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: ASPIRATION - An observational cohort study assessing the clinical impact of comprehensive genomic profiling in people with newly diagnosed metastatic lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000221853	Population
1876	NCT02318368	AVEO Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 2, Study of Ficlatazumab Plus Erlotinib vs. Placebo Plus Erlotinib in Subjects With Previously Untreated Metastatic, EGFR-mutated NSCLC and BDX004 Positive Label. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318368	Population
1877	NCT00339586	AZ VUB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: First-Line EGFR-1 Tyrosine Kinase Inhibition in Patients With NSCLC With Mutant EGFR Gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00339586	Population
1878	NCT03810872	AZ VUB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Explorative Study of Afatinib in the Treatment of Advanced Cancer Carrying an EGFR, a HER2 or a HER3 Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810872	Studienstatus
1879	EUCTR2016-002555-17-IT	AZIENDA OSPEDALIERO - UNIV. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Phase II Study evaluating the effect of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer locally advanced or metastatic with T790M resistance mutation 'not evaluable or unknown', undergoing chemotherapy after failure of treatment with tyrosine kinase inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002555-17-IT	Intervention
1880	EUCTR2014-001207-42-IT	AZIENDA OSPEDALIERO UNIV. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: Multicenter trial to compare erlotinib vs mono-chemotherapy in the third-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR-mutated or unknown. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001207-42-IT	Population
1881	JPRN-UMIN000013586	BAGEL study group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomised phase 2 trial of gefitinib plus bevacizumab vs gefitinib alone in patients with EGFR mutant non-squamous non small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013586	Studienstatus
1882	NCT02387086	Bai J. 2015 Mrz 23. WHO ICTRP: Gefitinib Combined With Thalidomide to Treat NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387086	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1883	NCT04116918	Baodong Q. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of the Combination of Anlotinib and JS001 in EGFR-TKI Resistant T790M-Negative NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116918	Intervention
1884	NCT02148380	Baohui H. 2016 Mai 2. WHO ICTRP: Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148380	Population
1885	NCT01217619	Baohui H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Erlotinib as Neoadjuvant Treatment in Patients With Stage ?A N2 NSCLC With Activating EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217619	Population
1886	NCT04922138	Baohui H. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Aumolertinib in Treatment of Resectable Stage IA EGFRm+ NSCLC: a Multi-center, Single-arm Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04922138	Intervention
1887	NCT05014815	BeiGene. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Ociperlimab With Tislelizumab and Chemotherapy in Patients With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014815	Population
1888	NCT03402464	Beijing CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib Combined With Dihydroaremisinin (DHA) Therapy in Patients With Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402464	Intervention
1889	NCT03811054	Beijing CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Efficacy and Drug Resistance Molecular Biology of Apatinib Combined With EGFR-TK1 Treated for Advanced Slow-progressed Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811054	Intervention
1890	ChiCTR2000039940	Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Human EGFR/ALK Mutation Combo Detection Kit (Hybrid Capture-Based Next Generation Sequencing). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039940	Endpunkte
1891	ChiCTR2100042506	Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University / Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Evaluation the feasibility of PCR based multi-gene detection of pleural effusion in Chinese NSCLC patient's: a real-world, multi-center, observational study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042506	Endpunkte
1892	ChiCTR2000029773	Beijing Chest Hospital CMU. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: Correlation between the abundance of EGFR T790M mutations and the efficacy of EGFR and TKI in primary plasma ctDNA of non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029773	Studienstatus
1893	NCT04769388	Beijing CP; Treatment Society. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Chemotherapy vs Osimertinib in EGFRm NSCLC With Persistence Week-3 ctDNA EGFRm After 1L Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769388	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1894	NCT04874844	Beijing Dongfang Biotech Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: JY025 is a First-line Treatment for EGFR Mutated NSCLC Phase II and III Clinical Trials of Efficacy and Safety. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04874844	Population
1895	NCT02820116	Beijing HH. 2016 Jul 11. WHO ICTRP: The Role of Icotinib in the Perioperative Treatment of IIIA - IIIB NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02820116	Intervention
1896	NCT03812809	Beta Pharma I. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Phase IIB Study of BPI-7711 Capsule in Non-small Cell Lung Cancer Patients With T790M Mutation Positive. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812809	Population
1897	NCT03866499	Beta Pharma I. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: A Study of BPI-7711 Capsule in Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866499	Intervention
1898	NCT03386955	Beta PS. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: BPI-7711 Capsule in Patients With EGFR Mutation T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386955	Population
1899	NCT01516983	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Icotinib Combined With WBRT For NSCLC Patients With Brain Metastases and EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516983	Intervention
1900	NCT02215356	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Icotinib With Concurrent Radiotherapy Versus Chemotherapy With Concurrent Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215356	Intervention
1901	NCT02194556	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Sequential and Maintenance Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Maintenance After Chemotherapy in Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194556	Intervention
1902	NCT02066870	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Mrz 23. WHO ICTRP: Icotinib and Arsenic Trioxide in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02066870	Intervention
1903	NCT02103257	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Mai 11. WHO ICTRP: Sequential Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Alone as First-line Treatment in Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103257	Population
1904	NCT01929200	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Jun 1. WHO ICTRP: Icotinib as Adjuvant Therapy in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Positive EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929200	Population
1905	NCT01843647	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Neoadjuvant Therapy of Icotinib in Epidermal Growth Factor Receptor Mutated NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843647	Studienstatus
1906	NCT01646450	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: First-line Treatment With Icotinib in Elder NSCLC EGFR Mutated Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646450	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1907	NCT02044328	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Icotinib as an Adjuvant Therapy for Patients With Stage IIA-III A Adenocarcinoma With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044328	Population
1908	NCT02404675	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: High Dose Icotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR 21 Exon Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404675	Intervention
1909	NCT01665417	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Icotinib as First-line and Maintenance Treatment in EGFR Mutated Patients With Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665417	Population
1910	NCT04058704	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Determine the Efficiency For Brain Metastasis NSCLC Patients Treated With Icotinib Alone or Combined With Radiation Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058704	Intervention
1911	NCT02726568	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: High Dose Icotinib With Sequential SRS For NSCLC Patients Harboring EGFR Mutation With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726568	Intervention
1912	NCT03396185	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib as Consolidation Therapy After Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Stage IIIA-III B Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396185	Population
1913	NCT03349203	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Stage III B or Oligometastasis Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03349203	Intervention
1914	NCT03749213	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib as Neoadjuvant Therapy in EGFR-mutant Stage ?A-N2 Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749213	Intervention
1915	NCT03754530	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib Combined With Radiation Therapy For NSCLC Patients With Brain Metastases and EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754530	Intervention
1916	NCT01719536	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib Versus First-line Chemotherapy Plus Maintenance Treatment in EGFR Positive Lung Adenocarcinoma Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01719536	Population
1917	NCT02125240	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125240	Intervention
1918	NCT02914990	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of BPI-15086 in EGFR T790M Mutation-positive NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914990	Intervention
1919	NCT04206072	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: D-0316 Versus Icotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206072	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1920	NCT04930432	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Study of MCLA-129, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930432	Intervention
1921	NCT02448797	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Icotinib as Adjuvant Therapy Compared With Standard Chemotherapy in Stage II-III A NSCLC With EGFR-mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448797	Population
1922	NCT05007938	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Befotertinib and Icotinib in Treatment-naive Patients With Advanced EGFR-Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05007938	Population
1923	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: (SYMPHONY) Phase 1/2 Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862780	Intervention
1924	EUCTR2015-005079-26-ES	Boehringer I. 2016 Aug 16. WHO ICTRP: ELUXA 2: A study that compares a new substance (BI 1482694) with standard chemotherapy in patients who have a particular type of lung cancer (NSCLC with T790 mutation). Only patients who have already taken another anti-cancer drug (EGFR-TKI) and whose tumor has started growing again despite this treatment can participate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005079-26-ES	Intervention
1925	NCT01649284	Boehringer I. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Expanded Access Program. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	Studienstatus
1926	NCT01003899	Boehringer I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	Population
1927	NCT01647711	Boehringer I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Intermittent, High-dose Afatinib to Determine the Maximal Tolerated Dose and Assess Activity of This Dose Against Non-small Cell Lung Cancer With T790M Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647711	Intervention
1928	NCT01814553	Boehringer I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	Intervention
1929	NCT00525148	Boehringer I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 'Afatinib' in NSCLC With EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148	Population
1930	NCT00993499	Boehringer I. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune γ) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1931	NCT02695290	Boehringer I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695290	Population
1932	NCT02044380	Boehringer I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	Population
1933	EUCTR2011-001814-33-SE	Boehringer I. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Afatinib vs. gefitinib in 1st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	Population
1934	NCT01953913	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	Population
1935	NCT02208843	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208843	Population
1936	NCT03370770	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370770	Intervention
1937	NCT02514174	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514174	Population
1938	NCT00949650	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949650	Population
1939	NCT01121393	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393	Population
1940	NCT02483416	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of the Impact of Nurse-led Telephone on Treatment Compliance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02483416	Endpunkte
1941	NCT01931306	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	Studienstatus
1942	NCT02047903	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047903	Population
1943	NCT02285361	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	Population
1944	NCT02131259	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Long-term Observation PMS for Afatinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	Population
1945	NCT02751879	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real World Data on Gi(l)Otrif-« Dose Adjustment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751879	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1946	NCT02191891	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Xentuzumab (BI 836845) Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	Intervention
1947	NCT04179890	Boehringer I. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: The Study Observes How Long Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Benefit From Treatment With Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) When Given Either for Uncommon Mutations or for Common Mutations in the Sequence Afatinib Followed by Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179890	Studienstatus
1948	DRKS00007483	Boehringer I. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: An Observational Study of GIOTRIF (Afatinib) for First Line Therapy in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007483	Population
1949	NCT04795245	Boehringer I. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Non-interventional Study for Real-world Data of Afatinib Treatment in First-line Setting and of Subsequent Therapies for Patients With Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795245	Population
1950	NCT01853826	Boehringer I. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853826	Studienstatus
1951	NCT04206787	Boehringer I. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: The START Study Observes Afatinib as First-line Treatment and Sequential Therapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206787	Population
1952	EUCTR2009-015911-42-NL	Boehringer Ib. 2015 Aug 4. WHO ICTRP: Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	Intervention
1953	CTRI/2014/08/004907	Boehringer IH. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	Intervention
1954	EUCTR2008-001264-37-IT	BOEHRINGER ING. 2013 Jul 22. WHO ICTRP: A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1955	EUCTR2014-001077-14-RO	Boehringer Ingelheim RCV;Co KG. 2015 Mrz 9. WHO ICTRP: Afatinib as second-line therapy for lung cancer with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001077-14-RO	Intervention
1956	EUCTR2009-017661-34-CZ	Boehringer Ingelheim RCV;Co KG. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naïve (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	Intervention
1957	NCT04820023	Bridge Biotherapeutics I. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Phase 1/2 Study of BBT-176 in Advanced NSCLC With Progression After EGFR TKI Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04820023	Intervention
1958	JPRN-JapicCTI-101276	Bristol-Myers KK. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Clinical Trial of BMS-690514 in Non-Small Cell Lung Cancer Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101276	Studienstatus
1959	NCT01167244	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Trial of BMS-690514 in Non-Small Cell Lung Cancer Subjects Who Have Been Treated With Gefitinib or Erlotinib and Are Genotypically EGFR Mutation Positive or Who Have Had a Prior Response. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167244	Intervention
1960	NCT02864251	Bristol-Myers S. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Who Failed 1L or 2L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02864251	Intervention
1961	JPRN-JapicCTI-163431	Bristol-Myers Squibb KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: CheckMate 722: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 722. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163431	Intervention
1962	NCT03769103	British Columbia Cancer Agency. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Study of Osimertinib + SRS vs Osimertinib Alone for Brain Metastases in EGFR Positive Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769103	Intervention
1963	EUCTR2016-003411-34-BE	BSMO. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Precision 2: an open explorative phase II, open label study of afatinib in the treatment of advanced cancer carrying an EGFR, a HER2 or a HER3 mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003411-34-BE	Studienstatus
1964	NCT02930954	Caicun Z. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Gefitinib Combined With Chemotherapy or Antiangiogenesis in Patients With Bim Deletion or Low EGFR Mutation Abundance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02930954	Intervention
1965	ChiCTR1800016807	Cancer Control Center of SUN YAT-SEN University. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: An open, multicenter study of the Mechanism of Osimertinib Resistance in Chinese Non-small	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016807	
1966	ChiCTR2000039157	Cancer Hospital CAoMS. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Study to evaluate the efficacy and safety of MRG003 in Patients with EGFR-Positive Advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039157	Intervention
1967	ChiCTR2100043147	Cancer Hospital CAoMS. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: The clinical trial on EGFR T790M mutation detection kit (digital PCR method). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043147	Intervention
1968	ChiCTR1900028112	cancer Hospital Chinese Academy of Medical Science. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase II Study for Exploring the Efficacy and Safety of Toripalimab with Anlotinib for Second- or third-line treatment of EGFR-TKI-resistant Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028112	Intervention
1969	ChiCTR2000032354	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Almonertinib Versus Almonertinib Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With EGFR Mutation Positive With Concomitant Non-EGFR Driver Gene Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Control Phase III Study (ACROSS 1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032354	Population
1970	ChiCTR2000032319	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Almonertinib Versus Almonertinib Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With EGFR Mutation Positive With Concomitant Tumor Suppressor Gene Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Control Phase III Study (ACROSS 2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032319	Population
1971	ChiCTR2000039281	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A dose-escalation and dose-expansion Phase I/Phase II clinical study on the safety, tolerability, pharmacokinetic characteristics and preliminary efficacy of Doxitinib mesylate tablets (90-1408) in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with positive EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039281	Intervention
1972	ChiCTR2000040590	Cancer Hospital Chinese Acadmey of Medical Sciences SC. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: Almonertinib Plus Radiotherapy compared with Concurrent RadioChemotherapy in the treatment of unresectable EGFR-mutated stage III Non-Small Cell Lung Cancer: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Control Phase III Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040590	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1973	NCT04500704	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Almonertinib Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With EGFR Concomitant Non-EGFR Driver Gene Mutant, Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500704	Population
1974	NCT04500717	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Almonertinib Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With EGFR Concomitant Tumor Suppressor Gene Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500717	Population
1975	NCT04970043	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Camrelizumab Combined With Pemetrexed and Carboplatin for the Study of EGFR-mutated Lung Squamous NSCLC Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970043	Intervention
1976	JPRN-UMIN000015193	Cancer Research Center KU. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I of Vorinostat-Iressa combined therapy on resistance by BIM polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015193	Studienstatus
1977	NCT01586624	Cancer Research UK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Phase I Trial of Vandetanib (ZD6474) and Selumetinib (AZD6244) for Solid Tumours Including Non Small Cell Lung Cancer (VanSel-1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586624	Intervention
1978	ISRCTN69481429	Cancer Research UK C. 2016 Dez 19. WHO ICTRP: Dose escalation trial of oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitor, Vandetanib in combination with the oral Mitogen Activated Kinase (MEK) inhibitor, Selumetinib (VanSel-1) in solid tumours (dose escalation) and NSCLC (expansion cohort). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69481429	Intervention
1979	NCT01726309	Cancer T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Single Nucleotide Polymorphism(SNP)Study. ICORG 08-40, V4. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726309	Intervention
1980	NCT00660816	Case Comprehensive Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Pemetrexed or Docetaxel With or Without Erlotinib in Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660816	Population
1981	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535363	Intervention
1982	NCT00444015	Center and Research Institute HLMC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Phase I Dasatinib/Erlotinib in Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00444015	Intervention
1983	NCT01999985	Center and Research Institute HLMC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1984	NCT01859026	Center and Research Institute HLMC. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in NSCLC Harboring KRAS or EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859026	Intervention
1985	NCT03611738	Center and Research Institute HLMC. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Ceritinib Plus Docetaxel in ALK-Negative, EGFR WT Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611738	Population
1986	RPCEC00000371	Center of Molecular Immunology (CIM). 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Safety and efficacy of CIMAvax γ -EGF in combination with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced stage Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000371	Intervention
1987	NCT03827070	Center T;Treatment E. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dry Pleurodesis With Talcum and Afatinib is Used to Treat Patients With Non-Small Cell Lung Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827070	Intervention
1988	JPRN-UMIN000001863	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II study of Gefitinib as First-Line Treatment for Elderly Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001863	Population
1989	JPRN-UMIN000003393	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003393	Population
1990	JPRN-UMIN000004731	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of carboplatin and pemetrexed plus bevacizumab after failure of first-line EGFR TKI therapy for non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004731	Population
1991	JPRN-UMIN000003737	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation (CJLSG0910). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003737	Population
1992	JPRN-UMIN000003736	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer without EGFR Mutation (CJLSG0909). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003736	Population
1993	JPRN-UMIN000003394	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003394	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1994	JPRN-UMIN000002716	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II Study of Erlotinib for previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002716	Studienstatus
1995	JPRN-UMIN000002692	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II Study of Erlotinib for previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients without Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002692	Studienstatus
1996	JPRN-UMIN000016916	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Multicenter, retrospective, and observational study of afatinib treatment in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation who previously treated with EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016916	Studienstatus
1997	JPRN-UMIN000005754	Central Japan Lung Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Serum marker analysis of Erlotinib treatment in previously treated Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with and without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation (additional study of CJLSG0903/0904). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005754	Studienstatus
1998	JPRN-UMIN000041251	Central Japan Lung Study Group. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: Retrospective observational study of osimertinib and afatinib for patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041251	Intervention
1999	NCT02178397	Centre FB. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Multicenter Randomized Phase III Study Comparing Second-line Treatment With Chemotherapy Associated or Not to Erlotinib in NSCLC Patients With Secondary Resistance to TKI-EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178397	Intervention
2000	NCT04042558	Centre FB. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A 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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042558	Intervention
2001	EUCTR2019-000727-41-FR	Centre FoB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: 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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000727-41-FR	Intervention
2002	NCT02847377	Centre Georges FL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agent [18F]-ODS2004436 as a Marker of EGFR Mutation in Subjects With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02847377	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2003	NCT01380795	Centre Georges FL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Feasibility of the Research for Mutation of K-ras and EGFR in CTCs From Metastatic Non Small Cells Bronchial Carcinomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380795	Intervention
2004	NCT03421912	Centre LB. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Satisfaction and Quality of Life Comparison Between Patients Using Cicaplast Baume B5 Versus Dexeryl for the Management of Cutaneous Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors (iEGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421912	Intervention
2005	EUCTR2007-002913-38-FR	Centre OL. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Essai de phase II multicentrique sur le traitement par cetuximab de la folliculite induite par les anti-EGFR chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique sous Cetuximab ou atteints de cancer bronchique non à petites cellules sous Erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002913-38-FR	Intervention
2006	NCT03265496	Centre OL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Correlation Between Tissue and Plasmatic EGFR in CBNPC With EGFR Mutation or Predictive Factor of EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265496	Studienstatus
2007	NCT01204307	Chang Gung MH. 2015 Aug 10. WHO ICTRP: Influence of Prior Chemotherapy on Clinical Benefit With Erlotinib in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With or Without EGFR Gene Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204307	Studienstatus
2008	ChiCTR-INR-17011362	Changxing County Hospital of Chinese Medicine. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Clinical effect of bronchial arterial infusion chemotherapy on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17011362	Studienstatus
2009	EUCTR2017-001265-24-PL	Checkpoint Therapeutics I. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Ascending Doses of Oral CK-101 in Patients with Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001265-24-PL	Intervention
2010	ChiCTR2000032148	Chengdu Fifth PH. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Clinical study of gefitinib combined with recombinant human endostatin or single-agent gefitinib in the treatment of EGFR mutation-positive advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032148	Intervention
2011	ChiCTR2000039905	Chengdu Fifth PH. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Clinical study of gefitinib combined with recombinant human endostatin or gefitinib in the first-line treatment of EGFR mutation positive advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039905	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2012	JPRN-UMIN000026803	Chest Surgery SMUSoM. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: Mass spectrometry-based proteogenomic investigation of protein-protein interaction networks and cancer-related pathways associated with NSCLC patients' EGFRm (+/-) status. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026803	Intervention
2013	NCT03123484	China Medical University C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: \uparrow -elemene Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123484	Studienstatus
2014	NCT02961270	Chinese Academy of Medical Sciences. 2016 Nov 21. WHO ICTRP: Icotinib in Non-small Cell Lung Cancer Patients With Uncommon EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961270	Population
2015	NCT02960607	Chinese Academy of Medical Sciences. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: High-dose Icotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960607	Intervention
2016	NCT04304638	Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes in EGFR-mutant Unresectable Locally Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304638	Studienstatus
2017	NCT03916913	Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: TKI Followed by Thoracic Radiotherapy for Stage IV EGFR Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916913	Intervention
2018	NCT04762459	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Almonertinib Combined With or Without Chemotherapy as an Adjuvant Treatment for Stage II-III A Non-small Cell Lung Carcinoma Following Complete Tumour Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762459	Population
2019	NCT02851329	Chinese Academy of Sciences. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Therapeutic Resistance Prediction of Tyrosine Kinase Inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02851329	Population
2020	NCT01410214	Chinese Lung Cancer Surgical Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib Versus Vinorelbine/Cisplatin as Adjuvant Treatment in Stage IIIA NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410214	Population
2021	NCT01131429	Chinese PLA General Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Chinese Randomized Crossover Study of Erlotinib Versus Docetaxel/Cisplatin in Previously Untreated Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131429	Population
2022	ChiCTR2000041206	Chinese PLA General Hospital. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: A phase II clinical study of first-line oshitinib sequential chemotherapy and immunotherapy for advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041206	Population
2023	NCT00922584	Chinese Society of Lung Cancer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922584	
2024	NCT00891579	Chinese Society of Lung Cancer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891579	Population
2025	NCT01024413	Chinese Society of Lung Cancer. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Phase III Trial to Evaluate the Elortinib vs Gefitinib in Advanced NSCLC With EGFR Exon 19 or 21 Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024413	Studienstatus
2026	NCT01941654	Chinese University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ATOM_local Ablative Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941654	Population
2027	NCT04905550	Chongqing University Cancer Hospital. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Almonertinib Combined With Cerebral Radiation Treat Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04905550	Intervention
2028	NCT01767974	Chonnam National University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Sequencing and PNA Clamping of EGFR Gene in Patients With Non-Small Cell Type Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767974	Intervention
2029	NCT01523340	Chonnam National University Hospital. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: A Prospective Observational Study Evaluating c-MET Expression and EGFR Gene Mutation Correlation With Erlotinib Response. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01523340	Studienstatus
2030	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769286	Intervention
2031	EUCTR2018-003218-42-FR	CHU dN. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: MEchanisms of resistance in EGFR mutated nonpretreated advanced Lung cancer Receiving OSimertib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003218-42-FR	Intervention
2032	JPRN-JapicCTI-132077	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A PHASE II STUDY OF PRO143966 IN COMBINATION WITH Ro50-8231 AS A FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH MET-POSITIVE AND EGFR MUTATION POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MATERIAL study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132077	Population
2033	JPRN-JapicCTI-111390	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II, open-label, randomized trial of RG1415 plus bevacizumab versus RG1415 alone as a 1st line therapy for advanced or metastatic NSCLC patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111390	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2034	JPRN-JapicCTI-132373	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ONARTUZUMAB IN COMBINATION WITH ERLOTINIB AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH MET-POSITIVE UNRESECTABLE STAGE IIIB OR IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) CARRYING AN ACTIVATING EGFR MUTATION. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132373	Population
2035	JPRN-JapicCTI-101085	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of RG1415(erlotinib hydrochloride) for NSCLC patients with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101085	Studienstatus
2036	JPRN-JapicCTI-142569	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Survival FU of JO25567 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142569	Studienstatus
2037	NCT02954523	Chul K. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954523	Intervention
2038	KCT0001467	Chungbuk National University. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Anticancer activity of nicotinamide on lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001467	Intervention
2039	NCT03799094	Clifford Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vitamin C and Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799094	Intervention
2040	NCT00830245	Clinical Research Center for Solid Tumor K. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Efficacy of Erlotinib for Leptomeningeal Carcinomatosis in EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830245	Studienstatus
2041	JPRN-UMIN000024218	Clinical Research Support Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of Osimertinib for untreated CNS metastasis, EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer(LOGIK1603 / WJOG9116L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218	Intervention
2042	JPRN-UMIN000022553	Clinical Research Support Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II trial on efficacy and safety of osimertinib in elderly EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients who progressed during prior EGFR-TKI treatment or had recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553	Intervention
2043	JPRN-UMIN000016879	Clinical Research Support Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Mutation analyses of plasma and tumor DNA in EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016879	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2044	JPRN-UMIN000025290	Clinical Research Support Center. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Observational biomarker study related to the resistance mechanism of 3rd generation EGFR-TKI (osimertinib)(LOGIK1607). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290	Intervention
2045	JPRN-UMIN000028071	Clinical Research Support Center. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Osimertinib combined bevacizumab in untreated epidermal growth factor receptor mutated non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural and/or pericardial effusion - phase II trial-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028071	Population
2046	JPRN-UMIN000022076	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076	Intervention
2047	JPRN-UMIN000006252	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A randomized phase III trial of adjuvant gefitinib versus cisplatin and vinorelbine in completely resected (stage II-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mutated EGFR (investigator-initiated multicenter clinical trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006252	Population
2048	EUCTR2014-000370-19-DE	Clovis Oncology I. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: A Phase 2/3 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the study medication CO-1686 compared to erlotinib in subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000370-19-DE	Intervention
2049	EUCTR2014-003437-26-GB	Clovis Oncology I. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 3 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the study medication Rociletinib compared to pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, or paclitaxel in subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003437-26-GB	Intervention
2050	EUCTR2011-005215-86-PL	Clovis Oncology I. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of CO-1686 in Patients with Previously Treated EGFR Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005215-86-PL	Intervention
2051	EUCTR2013-005532-23-DE	Clovis Oncology I. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: A Phase 2 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the study medication CO-1686 in subjects with Previously Treated EGFR Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005532-23-DE	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2052	NCT02630186	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630186	Intervention
2053	NCT02147990	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Multicenter Study of Rociletinib Administered to Patients With Previously Treated Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147990	Intervention
2054	NCT02580708	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With Trametinib in Patients With mEGFR-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580708	Intervention
2055	NCT02547675	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Rociletinib (CO-1686) USA Expanded Access Program. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547675	Intervention
2056	NCT01526928	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) in Previously Treated Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526928	Intervention
2057	NCT02186301	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: TIGER-1: Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR-mutant/Metastatic NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186301	Population
2058	NCT02322281	Clovis Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: TIGER-3: Open Label, Multicenter Study of Rociletinib (CO-1686) Mono Therapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR NSCLC Who Have Failed at Least One Previous EGFR-Directed TKI and Platinum-doublet Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02322281	Population
2059	JPRN-UMIN000030206	Coordinating committee for WJOG. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab and osimertinib for chemotherapy-naive patients with nonsquamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations (investigator-initiated multicenter clinical trial, WJOG9717L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030206	Population
2060	NCT04036682	Cullinan P. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: A Phase 1/2a Trial of CLN-081 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04036682	Intervention
2061	EUCTR2019-002409-23-NL	Cullinan Pearl Corp.. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Phase 1/2a Study of CLN-081 in Patients with Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002409-23-NL	Intervention
2062	NCT01915524	CureVac AG. 2016 Aug 15. WHO ICTRP: Trial of RNActive- γ -Derived Cancer Vaccine and Local Radiation in in Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01915524	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2063	KCT0005414	Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A Randomised, Multi-centre, Open-label Study to Compare the Safety and Efficacy Between Afatinib Monotherapy and Combination Therapy of Afatinib and HAD-B1 for the Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients with EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005414	Intervention
2064	JPRN-JapicCTI-183916	DAIICHI SANKYO Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: DESTINY-Lung01. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183916	Intervention
2065	JPRN-JapicCTI-184026	DAIICHI SANKYO Co. L. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE 1 STUDY OF DS-1205c IN COMBINATION WITH GEFITINIB IN SUBJECTS WITH METASTATIC OR UNRESECTABLE EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184026	Intervention
2066	EUCTR2010-021082-74-DE	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD.. 2014 Jun 30. WHO ICTRP: A Randomized Study comparing placebo and U3-1287 (AMG888) in combination with erlotinib in treatment of subjects with advanced non-small cell lung cancer who have progressed on at least one prior chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021082-74-DE	Intervention
2067	EUCTR2013-000104-42-DE	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD.. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: Open-label, Non-randomized Study of U3-1287 in Combination with Erlotinib in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000104-42-DE	Intervention
2068	NCT02134015	Daiichi Sankyo I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of Patritumab in Combination With Erlotinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (HER3-Lung). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134015	Population
2069	EUCTR2020-000730-17-FR	DAIICHI SANKYO I. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Patritumab Deruxtecan in Subjects with Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000730-17-FR	Intervention
2070	NCT04042701	Daiichi Sankyo I. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	Intervention
2071	EUCTR2020-000730-17-DE	DAIICHI SANKYO I. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Patritumab Deruxtecan in Subjects with Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000730-17-DE	Intervention
2072	NCT03255083	Daiichi Sankyo I. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: DS-1205c With Osimertinib for Metastatic or Unresectable Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255083	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2073	NCT04619004	Daiichi Sankyo I. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: HERTHENA-Lung01: Patritumab Deruxtecan in Subjects With Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619004	Intervention
2074	PER-025-11	DAIICHI SANKYO PHARMA DEVE. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ARQ 197 PLUS ERLOTINIB VERSUS PLACEBO PLUS ERLOTINIB IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC, NON-SQUAMOUS, NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-11	Studienstatus
2075	NCT02770014	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Rapid Plasma Genotyping For Early Initiation Of Erlotinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770014	Population
2076	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor na \rightarrow ve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122717	Intervention
2077	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586453	Intervention
2078	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor na \rightarrow ve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03392246	Intervention
2079	NCT02920996	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Merestinib In Non-Small Cell Lung Cancer And Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920996	Intervention
2080	NCT02883543	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2016 Sep 12. WHO ICTRP: First-line Icotinib With Concurrent Radiotherapy for NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883543	Population
2081	NCT01864681	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Metformin With Gefitinib to Treat NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864681	Intervention
2082	NCT03543683	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat 1st Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543683	Intervention
2083	NCT04184921	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat EGFR Mutation NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184921	Intervention
2084	NCT03532698	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ICTRP: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532698	
2085	NCT00997334	David MJ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib Therapy and Subsequent Development of Mechanisms of Secondary Resistance in Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00997334	Population
2086	NCT00372515	David MJ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: High Dose Gefitinib for the Treatment of Carcinomatous Meningitis in Adult Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Known or Suspected EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372515	Intervention
2087	JPRN-UMIN000033062	Delta-Fly Pharma I. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Phase II study of DFP-14323 with low dose EGFR-TKI for EGFR mutation positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033062	Studienstatus
2088	ChiCTR1900027030	Department of Radiation Oncology HCHACHoZU. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: EGFR-TKI Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy Versus TKI alone for Stage IV Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027030	Studienstatus
2089	JPRN-UMIN000027550	Department of Comprehensive Cancer Therapy SUSoM. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: An Evaluation of tumor response to osimertinib by early FDG-PET finding in patients with T790M positive EGFR mutated non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027550	Population
2090	JPRN-UMIN000003645	Department of Comprehensive Cancer Therapy SUSoM. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Phase II study of CDDP/Alimuta combined with bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer without harboring sensitive EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003645	Population
2091	JPRN-UMIN000016904	Department of Internal medicine sdHUSoM. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib plus bevacizumab in chemo-naive patients aged 75 or older with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring sensitive EGFR gene mutations(HSR1501). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016904	Population
2092	JPRN-UMIN000031912	Department of Medical Oncology KUFoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 1 study of YM155, novel selective survivin suppressant in combination with elrotinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031912	Intervention
2093	EUCTR2015-005637-47-DK	Department of Oncology AUH. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Optimalt tidspunkt for at skifte behandling fra Tarceva til Tagrisso. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005637-47-DK	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2094	ChiCTR-OPC-16008567	Department of Oncology TSXHoCSU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A study of Low-dose Decitabine plus Crizotinib in EGFR-mutation-positive advanced non-small cell lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008567	Intervention
2095	JPRN-UMIN000013125	Department of Pulmonary Medicine SoMKUTJ. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: A efficacy of maintenance intensification therapy by (Bevacizumab)/Pemetrexed/Carboplatin or Cisplatin after induction therapy by Erlotinib for EGFR mutation positive non -spuamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013125	Intervention
2096	ChiCTR2000040093	Department of Radiotherapy CCSPH. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A real world study of apatinib combined with gefitinib in the treatment of EGFRm+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040093	Intervention
2097	JPRN-UMIN000012514	Department of Respiratory Medicine KUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous Non- Small Cell Lung Cancer with brain metastasis and Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012514	Population
2098	JPRN-UMIN000012515	Department of Respiratory Medicine KUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: To evaluate the efficacy and safety of Erlotinib and Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer with brain metastasis who acquired resistance to prior EGFR-TKI treatment harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012515	Intervention
2099	JPRN-UMIN000013055	Department of Thoracic Oncology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Erlotinib in non- or light-smoker patients with NSCLC harvoring wild type EGFR and wild type ALK. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013055	Population
2100	JPRN-UMIN000015414	Department of Thoracic Oncology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	Population
2101	JPRN-UMIN000015467	Department of Thoracic Oncology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib plus bevacizumab and inserted cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab as a 1st-line treatment for advanced non-squamous, non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015467	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2102	JPRN-UMIN000037967	Department of Thoracic Oncology KMUH. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: A multicenter prospective observational study of atezolizumab plus bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel (ABCP) in patients with unresectable advanced or relapsed EGFR-mutation positive nonsquamous non-small-cell lung cancer: ABCP observational study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037967	Intervention
2103	JPRN-JapicCTI-205154	Department of Thoracic Oncology NCCHE. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: E-Liquid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205154	Intervention
2104	JPRN-UMIN000012725	Department of Thoracic Surgery TUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of neoadjuvant erlotinib in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012725	Population
2105	JPRN-UMIN000003855	Department of Thoracic Oncology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab for EGFR mutation negative or unknown stage III/IV non-small-cell lung cancer (non-squamous cell lung cancer). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003855	Population
2106	NTR5203	Dept of Pulmonary Diseases. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A study of radioactive afatinib, [¹⁸ F]afatinib, in lung cancer patients, to evaluate its uptake in tumors and its predictive value to identify patients who will respond to afatinib therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5203	Intervention
2107	ChiCTR-DOD-15005777	Dept Radiology CHS. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Detecting EGFR mutation and assessing response to target therapy in non-small-cell lung cancer using CT perfusion and PET-CT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DOD-15005777	Intervention
2108	JPRN-UMIN000014299	Dept.of Respiratory Medicine OPH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with advanced stage of non-small cell lung cancer, undetectable epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations by PNA LNA PCR clamp method, but positive immuno-staining with anti-EGFR mutation-specific antibodies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014299	Studienstatus
2109	JPRN-UMIN000016837	Dept.of Thoracic Oncology KMUH. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Evaluation of Prognostic Impact of Serum Autoantibody in Patients with Metastatic Non-small-Cell Lung Cancer without EGFR activating mutation nor ALK fusion gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016837	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2110	JPRN-UMIN000016765	Division of Medical Oncology and Molecular Respirioly FoMTU. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II Study of Vinorelbine + TS-1 in Patients with EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016765	Population
2111	JPRN-UMIN000028424	Division of Respiratory Medicine and Allergology DoMSUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: EGFR-TKI versus chemotherapy for Asians with previously untreated advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028424	Population
2112	JPRN-UMIN000015569	Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy FHUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A prospective observational study of temporal change in pulmonary function during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment in patients with non-small cell lung carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015569	Studienstatus
2113	JPRN-UMIN000025930	Division of Respiratory Medicine SUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Prospective study for usefulness of plasma DNA on prediction of third generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025930	Studienstatus
2114	JPRN-UMIN000027655	Division of Thoracic Oncology Scc. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A phase II study of osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655	Intervention
2115	NCT03450330	Dizal P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessing an Oral Janus Kinase Inhibitor, AZD4205, in Combination With Osimertinib in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450330	Intervention
2116	NCT03974022	Dizal P. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Assessing an Oral EGFR Inhibitor, DZD9008 in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR or HER2 Mutation (WU-KONG1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03974022	Intervention
2117	JPRN-UMIN000015552	Dokkyo Medical University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	Studienstatus
2118	NCT02284139	Dong A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pilot Trial of EGF Ointment for the Patients With EGFR-i Related Skin Side Effects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284139	Intervention
2119	NCT04989322	Dr Joanne CHIU. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy After TKIs in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989322	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2120	CTRI/2016/12/007575	Dr RL. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to evaluate a mutation test (A test performed on the tumor block) in lung cancer patients who are taking gefitinib medicine. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/12/007575	Endpunkte
2121	CTRI/2012/05/002665	Dr SR. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: AN INVESTIGATOR INITIATED STUDY TO OBSERVE AND EVALUATE THE INCIDENCE OF EGFR MUTATIONS IN ADULT INDIAN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002665	Population
2122	NCT02755337	Dr. Soetomo General Hospital. 2016 Mai 9. WHO ICTRP: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755337	Intervention
2123	NCT04099836	Duke University. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Atezolizumab and Bevacizumab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099836	Intervention
2124	NCT03434418	Duke University. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434418	Intervention
2125	ChiCTR2000029058	Eastern Theater General Hospital/The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A Phase II Trial for Mefatinib (MET-306) in the treatment of EGFR rare mutations (g719x, l861q, s768i) in Patients with advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029058	Intervention
2126	NCT01124669	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01124669	Intervention
2127	NCT00768131	Eli Lilly and Company. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: A Study to Determine Whether EGFR Status by FISH Can Predict Results in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Cetuximab, Carboplatin and Paclitaxel. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768131	Intervention
2128	EUCTR2012-005476-33-DK	Eli Lilly and Company. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: A study, in which patients with late stage lung cancer and changes in a gene called EGFR, will be first treated for 8 weeks with the drug erlotinib and if they have clinical benefit will receive either a combination of an experimental drug called LY2875358 plus erlotinib or erlotinib alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005476-33-DK	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2129	EUCTR2012-005476-33-DE	Eli Lilly and Company. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A study, in which patients with late stage lung cancer and changes in a gene called EGFR, will be first treated for 8 weeks with the drug erlotinib and if they have clinical benefit will receive either a combination of an experimental drug called LY2875358 plus erlotinib or erlotinib alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005476-33-DE	Intervention
2130	NCT01469000	Eli Lilly and Company. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Pemetrexed and Gefitinib Versus Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01469000	Intervention
2131	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411448	Population
2132	NCT02789345	Eli Lilly and Company. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Nectinumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789345	Intervention
2133	NCT01897480	Eli Lilly and Company. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study of LY2875358 in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897480	Studienstatus
2134	JPRN-JapicCTI-121805	Eli Lilly Japan KK. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: A Randomised Phase 2 Trial of Pemetrexed and Gefitinib Versus Gefitinib as First Line Treatment for Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121805	Population
2135	JPRN-JapicCTI-152939	Eli Lilly Japan KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152939	Population
2136	NCT03940703	EMD SR;Development Institute I. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940703	Intervention
2137	NCT04695847	EMD SR;Development Institute I. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: M1231 in Participants With Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695847	Intervention
2138	NCT02864992	EMD SR;Development Institute I. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02864992	Intervention
2139	NCT04762199	Emory University. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762199	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2140	ChiCTR-IIR-16007908	Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Zoledronate combine with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR activation mutation: a multicenter, randomised controlled, phase II trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16007908	Intervention
2141	NCT02489903	EpicientRx I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: RRx-001 in Lung Cancer, Ovarian Cancer and Neuroendocrine Tumors Prior to Re-administration of Platinum Based Doublet Regimens (QUADRUPLE THREAT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489903	Intervention
2142	EUCTR2016-002029-12-ES	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2017 Apr 10. WHO ICTRP: A research study to compare the combined treatment of osimertinib and bevacizumab with osimertinib treatment alone in patients with lung cancer that has progressed or spread to other parts of the body (metastatic) and with confirmed specific gene mutations (changes) in the epithelial growth factor receptor (EGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002029-12-ES	Intervention
2143	EUCTR2011-004481-15-IE	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Trial with erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific gene changes in the epithelial growth factor receptor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004481-15-IE	Intervention
2144	EUCTR2016-002029-12-IE	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A research study to compare the combined treatment of osimertinib and bevacizumab with osimertinib treatment alone in patients with lung cancer that has progressed or spread to other parts of the body (metastatic) and with confirmed specific gene mutations (changes) in the epithelial growth factor receptor (EGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002029-12-IE	Intervention
2145	NCT02470065	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2016 Feb 1. WHO ICTRP: Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470065	Population
2146	NCT01838577	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Genetics of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838577	Studienstatus
2147	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856893	Intervention
2148	EUCTR2016-001834-82-ES	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Clinical trial to assess the feasibility and the activity of osimertinib on patients with non small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-ES	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2149	EUCTR2019-001687-30-ES	European Thoracic Oncology Platform (ETOP). 2020 Sep 28. WHO ICTRP: A trial exploring the efficacy (how well the treatment works) and tolerability of the combination of two investigational drugs (atezolizumab and bevacizumab), when administered together with one of two different chemotherapy treatments, in patients with non-small cell lung cancer and specific mutations (changes) in the EGFR gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001687-30-ES	Studienstatus
2150	EUCTR2019-001687-30-DE	European Thoracic Oncology Platform (ETOP). 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A trial exploring the efficacy (how well the treatment works) and tolerability of the combination of two investigational drugs (atezolizumab and bevacizumab), when administered together with one of two different chemotherapy treatments, in patients with non-small cell lung cancer and specific mutations (changes) in the EGFR gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001687-30-DE	Studienstatus
2151	NCT02369484	European Thoracic OP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369484	Population
2152	NCT01562028	European Thoracic OP. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: BELIEF (Bevacizumab and Erlotinib In EGFR Mut+ NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562028	Intervention
2153	NCT04908956	European Thoracic OP. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligo-metastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908956	Intervention
2154	NCT04245085	European Thoracic OP. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: ABC-lung: Atezolizumab, Bevacizumab and Chemotherapy in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245085	Intervention
2155	NCT03133546	European Thoracic OP. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Osimertinib and Bevacizumab Versus Osimertinib Alone as Second-line Treatment in Stage IIIb-IVb NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M (BOOSTER). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133546	Intervention
2156	JPRN-UMIN000010538	Executive committee. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Observational study of treatment of epidermal growth factor receptor activating mutation positive(EGFRm+)advanced or recurrent non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010538	Studienstatus
2157	NCT03236675	Exosome Diagnostics I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Detection of Either the EML4-ALK Gene Rearrangements or the T790M EGFR Mutation in the Plasma of Advanced NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236675	Studienstatus
2158	NCT03319459	Fate T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: FATE-NK100 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibody in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319459	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2159	NCT03841110	Fate T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Intervention
2160	NCT04106167	Fate T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106167	Intervention
2161	JPRN-UMIN000002880	Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations TORANOMON HOSPITAL. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Prospective Phase II trial of Erlotinib for Advanced Non Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002880	Studienstatus
2162	NCT04470076	Fifth Affiliated Hospital SYU. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neoadjuvant Afatinib Combination With Chemotherapy for Stage ?a-?b NSCLC With EGFR Activating Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04470076	Population
2163	ChiCTR-TRC-11001327	First Affiliated Hospital Bengbu Medical College. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Randomized Phase IV Trial of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001327	Studienstatus
2164	NCT03654027	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR/ALK/ROS1 Mutation-negative Advanced Nonsquamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03654027	Population
2165	ChiCTR-IPR-17010776	First Affiliated Hospital of Third Military Medical University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A exploratory Study of Apatinib and Gefitinib First-line treatment in Patients With Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17010776	Population
2166	NCT03728374	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Hydrochloride as Second-line Therapy in Elderly Patients With EGFR Wild-type Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03728374	Population
2167	NCT04438902	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib Combined With Anlotinib in EGFR T790M Mutated NSCLC Patients With Progression on Osimertinib Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04438902	Intervention
2168	NCT04391283	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: First Line Osimertinib for EGFR Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer in Real World Chinese Setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391283	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2169	JPRN-UMIN000031117	First Department of Internal Medicine SU. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Multicenter, prospective interventional study to evaluate therapeutic effect of Afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer, EGFR mutation positive and brain metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031117	Studienstatus
2170	JPRN-UMIN000024762	First department of medicine HUH. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: Assessment of surrogate signaling pathways after 1st/2nd and 3rd generation EGFR-TKI treatment in advanced non-small cell lung cancer with EGFR gene mutation -multicenter, prospective observational study-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024762	Intervention
2171	NCT03758677	First Hospital of Jilin University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Apatinib Combined With Chemotherapy for NSCLC Patients Without T790M Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758677	Intervention
2172	NCT03765775	First Hospital of Shijiazhuang City. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Plus Sintilimab for NSCLC Patients With First-generation EGFR-TKIs Drug Resistance Along With T790M Negative. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765775	Intervention
2173	NCT04487093	First Hospital of Shijiazhuang City. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Study of Neoantigen Vaccine Combined With Targeted Drugs in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04487093	Intervention
2174	NCT02788058	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 Jun 13. WHO ICTRP: A Study of Hypofractionated Radiotherapy for Limited Metastatic NSCLC Harboring Sensitizing EGFR Mutations After First Line TKI Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788058	Population
2175	NCT02946216	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: ALK/ROS1/MET Mutations on Plasma ctDNA in Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946216	Population
2176	NCT04643847	First People's Hospital of Hangzhou. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase II Trial of Upfront Radiotherapy Plus Almonertinib for Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR)-Mutant Non-small-cell Lung Cancer(NSCLC) Patients With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643847	Intervention
2177	NCT02623257	First People's Hospital of Hangzhou. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EGFR Mutations on ctDNA in Patients With Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623257	Endpunkte
2178	NCT02418234	First People's Hospital of Hangzhou. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418234	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2179	NCT04636593	First People's Hospital of Hangzhou. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial of Almonertinib With Concurrent Radiotherapy in The Treatment of Local Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04636593	Intervention
2180	EUCTR2008-002018-23-IT	Fondazione Humanitas per la Ricerca. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: MULTICENTRIC RANDOMIZED PHASE III STUDY COMPARING GEFITINIB VERSUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN EGFR FISH POSITIVE NSCLC PATIENTS (RANGE) - RANGE. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002018-23-IT	Intervention
2181	NCT00807066	Fondazione Humanitas per la Ricerca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Randomized Gefitinib Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807066	Intervention
2182	EUCTR2019-002869-35-IT	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE F. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A randomized, non-comparative, phase II study investigating the best epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) sequence in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002869-35-IT	Intervention
2183	EUCTR2019-004070-26-IT	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE F. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Phase 1/2 Study Exploring Safety, Tolerability and Efficacy of BRIGatinib in Combination With Cetuximab in Subjects With Advanced EGFR mutated or ALK or ROS1 positive Non-Small Cell Lung Cancer and Expansion Phase in Subjects with Advanced EGFR mutated Non-Small Cell Lung Cancer who are resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004070-26-IT	Intervention
2184	NCT02499614	Fondazione RT. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499614	Intervention
2185	NCT04811001	Fondazione RT. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811001	Intervention
2186	JPRN-UMIN000014710	Foundation for Biomedical Research and Innovation. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	Intervention
2187	JPRN-UMIN000005131	Foundation for Biomedical Research and Innovation. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Prospective study for correlation between disease progression and detection of T790M in plasma DNA using MBP-QP method in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005131	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2188	NCT03786692	Fox Chase Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786692	Intervention
2189	NCT02425748	Fuda Cancer Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficiency of ?d T Cell Against Non Small Lung Cancer (Without EGFR Mutation). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02425748	Intervention
2190	NCT01833572	Fudan University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Preoperative Gefitinib for EGFR Mutant II-IIIa NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833572	Intervention
2191	NCT02037997	Fudan University. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib,or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02037997	Intervention
2192	NCT04592666	Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Almonertinib/Pemetrexed/Carboplatin in EGFR T790M+ Advanced Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592666	Intervention
2193	NCT04764214	Fudan University. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: SBRT for Residual Oligometastases of NSCLC After 3rd Generation EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764214	Intervention
2194	NCT02886195	Fujian CH. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: EGFR-TKIs Combine Chemotherapy as First-line Therapy for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02886195	Population
2195	NCT03341494	Fujian CH. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: EGFR Mutation Positive NSCLC Patients With Gefitinib and Thalidomide. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341494	Intervention
2196	NCT03720873	Fujian CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EGFR-TKIs Combine With Anlotinib as First-line Treatment for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720873	Population
2197	NCT03486496	Fujian CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gefitinib and Berberine in the First-line Treatment of Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486496	Population
2198	ChiCTR1900024003	Fujian Provincial CH. 2019 Jun 26. WHO ICTRP: Study for the efficacy and tolerance of metronome chemotherapy combined with a generation of egfr-tki in first-line treatment of advanced egfr-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024003	Population
2199	ChiCTR1800017811	Fujian Provincial TH. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: EGFR-TKI plus local consolidative SBRT versus EGFR-TKI alone for limited metastatic EGFR mutated non-small-cell lung cancer: a phase II randomized controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017811	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2200	ChiCTR-TRC-10001620	Fujian TH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: the prospective trial to evaluate the efficacy of individual treatment for advanced NSCLC patients with wild-type of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor (EGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001620	Population
2201	JPRN-UMIN000003215	Fujita Health University Hospital Division of Respiriology and Allergology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II Study for the efficacy and safety of Erlotinib for Patients previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003215	Studienstatus
2202	JPRN-UMIN000029017	Fukushima Medical University. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: The EGFR C797S mutation in TKI-naive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029017	Intervention
2203	JPRN-UMIN000004561	Fukushima Medical University cc. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib for elderly patients previously treated non-small cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004561	Population
2204	JPRN-UMIN000004563	Fukushima Medical University cc. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib for patients previously treated non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004563	Studienstatus
2205	NCT03790397	Fundaci n GECP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790397	Intervention
2206	NCT04512430	Fundaci n GECP. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Neo-DIANA: Neoadjuvant Treatment for EGFR Mutated Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512430	Intervention
2207	JPRN-jRCTs031180136	Gemma A. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: First-line afatinib for elderly patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180136	Population
2208	PER-019-12	Genentech I. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF METMAB IN COMBINATION WITH TARCEVA (ERLOTINIB) IN PATIENTS WITH MET DIAGNOSTIC-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WHO HAVE RECEIVED STANDARD CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTASIC DISEASE.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-12	Studienstatus
2209	NCT00460551	Genmab. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Zalutumumab in Combination With Chemo-Radiation in a Certain Type of Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00460551	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2210	EUCTR2006-004945-40-GB	Genmab A. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: A Randomized, Open-label, Multi-center Trial Investigating Zalutumumab, a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody, in Combination with Chemo-Radiation in Stage IIIA-IIIIB Non Small Cell Lung Cancer Patients - Zalutumumab in Combination with Chemo-Radiation in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004945-40-GB	Intervention
2211	NCT02644889	GenoSaber. 2016 Jan 18. WHO ICTRP: EGFR Mutation Detection From Advanced NSCLC Patient Tissue and Plasma in EGFR-TKI Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644889	Population
2212	NCT02661009	GenoSaber. 2016 Feb 1. WHO ICTRP: Human EGFR Mutations Quantitative Detection Kit (Real-time Fluorescent PCR Method). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661009	Population
2213	NCT04486833	Genprex I. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: TUSC2-nanoparticles (GPX-001) and Osimertinib in Patients With Stage IV Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib Alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486833	Intervention
2214	JPRN-jRCTs071200029	Goto Y. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: TORG1938 (EPONA Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200029	Intervention
2215	NCT02293733	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Retrospective Study in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293733	Studienstatus
2216	NCT01717105	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Observational Study to Characterize the Incidence of EGFR Mutation Positive and Advanced NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717105	Population
2217	NCT02328391	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: STUDY OBSERVATIONAL OF ERLOTINIB AS SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH SQUAMOUS NSCLC AND EGFR NATIVE. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328391	Population
2218	NCT02095782	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Chemotherapy and Erlotinib for Lung Cancer With Low Abundance Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095782	Intervention
2219	NCT01724801	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Icotinib or Whole Brain Irradiation in EGFR-mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724801	Intervention
2220	NCT02381808	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study on Potential Biomarkers Associated With Clinical Phenotype of EGFR-TKIs in No-small Cell Lung Cancer in China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381808	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2221	NCT04339829	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Open Label, Multicenter, Phase II Study of Dacomitinib for EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04339829	Intervention
2222	NCT04007835	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Treating Advanced NSCLC Patients With Acquired Resistance to EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007835	Intervention
2223	NCT04575415	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bevacizumab Plus EGFR-TKIs in Chinese Patients With EGFR-mutant NSCLC: a Real-world Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575415	Intervention
2224	NCT02759614	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Compare Bevacizumab in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in NSCLC Patients Activating EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759614	Population
2225	NCT01407822	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin as (Neo)Adjuvant Treatment in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01407822	Population
2226	NCT01405079	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II-III(A)(N1-N2) NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405079	Population
2227	NCT02725918	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pemetrexed vs Pemetrexed Plus Cisplatin in EGFR-mutant NSCLC Patients After First Line EGFR-TKIs Failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725918	Population
2228	NCT01933347	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Third-line Treatment of Gefitinib in NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933347	Intervention
2229	NCT04841811	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: ctDNA Guiding Treatment After Almonertinib Induction Therapy for EGFRm+ NSCLC in the MDT Diagnostic Model. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04841811	Intervention
2230	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988607	Population
2231	NCT03074864	Guangdong General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Targeted Treatment With Intercalated Radiotherapy in EGFR-mutant IIIA/IIIB NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074864	Population
2232	ChiCTR1900020589	Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: A study for the improved effect of Chinese Herb Basil on EGFR-TKI and platinum in Non-small Cell Lung Cancer Patients by Temperature-Controlled NanoVelcro CTC purification systems. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020589	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2233	ChiCTR-IOR-14005679	Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study of gefitinib plus 'Fuzheng Kang'ai' decoction versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005679	Studienstatus
2234	ChiCTR1900025230	Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, parallel controlled trial for Icotinib double-dose first-line therapy for EGFR 21 exon mutations in advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025230	Population
2235	ChiCTR1900024593	Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled clinical trial for Anlotinib plus Icotinib versus placebo plus Icotinib in the treatment of stage IIIB-IV EGFR gene-sensitive mutant non-small cell lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024593	Intervention
2236	ChiCTR2000034529	Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: The efficacy, safety and drug resistance mechanism of Ametinib combined with chemotherapy compared with Ametinib in the first-line treatment of patients with relapsed or advanced EGFR gene sensitive non-small cell lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034529	Population
2237	ChiCTR1800018818	Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command PLA.. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: A cohort study for the correlation between NSCLC EGFR mutation status and radiotherapy sensitivity based on NGS Technology.: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018818	Studienstatus
2238	NCT03374280	Guangzhou Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pemetrexed/Cisplatin Intercalating Gefitinib Treating EGFR Wild NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374280	Population
2239	JPRN-UMIN000008398	Gunma UH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib for previously treated advanced or recurrent non-small-cell lung cancer with EGFR wild type and KRAS wild type. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008398	Population
2240	JPRN-UMIN000027233	Gunma University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A prospective observational study of osimertinib as predictive marker against patients with EGFR T790M-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027233	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2241	JPRN-UMIN000040432	Gunma University. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A prospective observational study of osimertinib as predictive marker against patients with EGFR mutation positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040432	Intervention
2242	JPRN-UMIN000014443	Gunma University. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. -Phase II study-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	Studienstatus
2243	JPRN-UMIN000014820	Gunma University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	Studienstatus
2244	JPRN-UMIN000014981	Gunma University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC haboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	Studienstatus
2245	NCT02040064	Gustave Roussy CCGP. 2016 Jun 20. WHO ICTRP: Tolerability and Efficacy of Tremelimumab in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040064	Intervention
2246	NCT05033691	Hadassah Medical Organization. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy of Osimertinib With Early Intervention SRS Treatment Compared to the Continuation of Osimertinib Alone, in Patients With EGFR Mutated NSCLC and Asymptomatic Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033691	Intervention
2247	NCT04270591	Haihe Biopharma Co. L. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Assessment of Anti-tumor and Safety in Glumetinib in Patients With c-MET-positive Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04270591	Intervention
2248	NCT03727867	Haihua Y. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Early Stereotactic Body Radiation Therapy to the Primary Tumor in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727867	Intervention
2249	JPRN-UMIN000036149	Hamamatsu University School of Medicine. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Prospective observational study of EGFR mutation allele frequency using Cell free DNA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036149	Studienstatus
2250	JPRN-UMIN000005873	Hamamatsu University School of Medicine FDoS. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I Study of Irinotecan and Erlotinib in Patients with Erlotinib Failure for EGFR Mutations Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005873	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2251	JPRN-jRCTs031180271	Hanaoka M. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Afatinib MET-PET/CT Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180271	Studienstatus
2252	NCT03058094	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Comparing AC0010 and Chemotherapy in Patients With Advanced NSCLC Who Have Progressed Following Prior EGFR TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03058094	Intervention
2253	NCT03856697	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Abivertinib Maleate Versus Gefitinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Sensitive EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856697	Intervention
2254	NCT03300115	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Trial of the Efficacy and Safety of AC0010 in the Treatment of EGFR T790M Patients With Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03300115	Intervention
2255	NCT02330367	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. L. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010 in Patients With EGFR T790M Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330367	Intervention
2256	NCT02738983	Hangzhou CH. 2016 Apr 25. WHO ICTRP: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738983	Population
2257	ChiCTR1800016544	Hangzhou CH. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A Open-label, Double arms, pilot Phase II study in single centre to Evaluate the Efficacy of early conversion to Osimertinib Versus continue to First-generation EGFR-TKIs in patients with acquired T790M mutation positive in EGFR-mutant NSCLC patients after Treating with First-generation EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016544	Studienstatus
2258	KCT0000434	Hanmi P. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Clinical Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of HM61713 in Non Small Cell Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000434	Intervention
2259	NCT04510415	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Olmutinib 600 mg QD in Patients With T790M-positive NSCLC After Treatment With an EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510415	Intervention
2260	NCT01588145	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I/II Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of HM61713 in NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588145	Intervention
2261	NCT02444819	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HM61713 as the 1st-line NSCLC Anticancer Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444819	Population
2262	NCT04044170	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pozitotinib in Patients With NSCLC Having EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044170	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2263	NCT02485652	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of =2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485652	Intervention
2264	JPRN-UMIN000023710	HANSHIN. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A multicenter, single arm phase 2 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710	Intervention
2265	JPRN-UMIN000003263	Hanshin Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Bevacizumab in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer harboring Mutations of EGFR after failing First-line EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003263	Intervention
2266	JPRN-UMIN000030545	HANSHIN Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Afatinib plus Bevacizumab Combination after osimertinib failure for aDvanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter prospective single arm phase II study (ABCD-study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030545	Intervention
2267	JPRN-UMIN000025261	HANSHIN Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Multi-institutional retrospective observational study of effectiveness and safety of treatment with Nivolumab for advanced or recurrent non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025261	Studienstatus
2268	JPRN-UMIN000037452	HANSHIN Oncology Group. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: Sequential therapy from afatinib to osimertinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter prospective observational study (Gio-Tag Japan). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037452	Studienstatus
2269	JPRN-UMIN000043235	HANSHIN Oncology Group. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: An exploratoly study to evaluate biomarkers in cell free DNA of "Sequential therapy from afatinib to osimertinib for EGFR mutant non small cell lung cancer: a multicenter prospective observational study (Gio Tag Japan)". https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043235	Intervention
2270	JPRN-UMIN000010709	Hanshin-Saga Collaborative Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II trial of gefitinib plus pemetrexed after the relapse to gefitinib in the patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR gene mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010709	Studienstatus
2271	NCT03031522	Harbin Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EGFR Molecular Classification In Vivo. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031522	Intervention
2272	NCT02717221	Harbin Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: In Vivo EGFR Molecular Classification and Treatment Response. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717221	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2273	NCT00820417	Harrison CR. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Study of the Combination Cetuximab/Gefitinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820417	Intervention
2274	JPRN-jRCTs051180205	Hata A. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Afatinib Plus Bevacizumab After Osimertinib Failure(ABCD-study/HANSHIN Oncology Group 0217 trial)). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180205	Intervention
2275	JPRN-jRCTs051180133	Hayashi H. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A randomized phase II study comparing nivolumab with the combination of CBDCA and PEM for EGFR mutants NSCLC acquired resistance to EGFR-TKI from causes other than T790M (WJOG8515L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180133	Studienstatus
2276	JPRN-jRCTs051180009	Hayashi H. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Trial of the alternative therapy with osimertinib and afatinib for NSCLC with EGFR mutation (Alt trial) (WJOG10818L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180009	Population
2277	JPRN-jRCTs051200142	Hayashi H. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: REVOL858R trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200142	Population
2278	NCT01504542	Heat B. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Immune Response and Safety of HS110 Vaccine in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01504542	Intervention
2279	NCT03634059	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Apatinib Plus EGFR-TKI as First Line Treatment in Patients With Non-squamous NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634059	Population
2280	NCT03951233	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: K-RAS and EGFR in Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951233	Studienstatus
2281	NCT04640870	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Molecular Epidemiology of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations in Patients With Advanced EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Afatinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640870	Studienstatus
2282	NCT00615758	Hellenic Oncology Research Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib as 1st Line Treatment in NSCLC Stage IIIB/IV. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00615758	Population
2283	EUCTR2016-001335-12-GR	Hellenic Oncology Research Group. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: A phase II trial in patients with NSCLC with AZD9291 as >= second line treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001335-12-GR	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2284	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771314	Intervention
2285	ChiCTR1900026432	Henan Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: A real-world study for the efficacy and influencing factors of pemetrexed combined with EGFR-TKIs in the first-line treatment of advanced NSCLC patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026432	Population
2286	NCT02737774	Henan CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Alternating Icotinib and Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737774	Intervention
2287	NCT03457337	Henan CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: S-1 Plus Gefitinib Versus Gefitinib Monotherapy in Patients With EGFR-sensitive Mutation Advanced Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457337	Intervention
2288	ChiCTR2100043666	Henan CH. 2021 Jun 22. WHO ICTRP: The safety and efficiency of SRS and almonertinib combination for the treatment of brain oligometastatic in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutation: a single-arm, open-label, single-center phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043666	Intervention
2289	NCT04778800	Henan CH. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Dose Exploration Study of Almonertinib for EGFRm NSCLC Patients With Brain/Leptomeningeal Metastasis (ARTISTRY). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04778800	Intervention
2290	JPRN-UMIN000036622	Hirosaki University Graduate school of medicine. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Multi-Center observational study to evaluate the relationship between the status of lung/oral flora and therapeutic efficacy of afatinib for EGFR mutated non-small cell lung cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036622	Studienstatus
2291	JPRN-UMIN000016441	Hirosaki University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Dose-escalation Study of Afatinib in Elderly Patients with EGFR mutation for Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016441	Studienstatus
2292	JPRN-UMIN000005491	Hiroshima ch. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: PhaseII study of erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with wild type EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005491	Population
2293	EUCTR2010-018945-72-DE	Hoffmann-La R. 2013 Okt 28. WHO ICTRP: A study of RO5083945 in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018945-72-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2294	NCT02695849	Hoffmann-La R. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A Study of Prevalence of EGFR Mutations in Participants With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695849	Endpunkte
2295	NCT01887886	Hoffmann-La R. 2016 Nov 14. WHO ICTRP: A Study of Onartuzumab in Combination With Erlotinib in Patients With MET-Positive Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer Carrying an Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887886	Studienstatus
2296	NCT01790217	Hoffmann-La R. 2016 Nov 14. WHO ICTRP: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (GERTAC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790217	Population
2297	NCT01512420	Hoffmann-La R. 2016 Nov 14. WHO ICTRP: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene (WILT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512420	Population
2298	NCT01342965	Hoffmann-La R. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Erlotinib (Tarceva) Versus Gemcitabine/Cisplatin as First-line Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342965	Population
2299	NCT01287754	Hoffmann-La R. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Present EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01287754	Population
2300	NCT01372384	Hoffmann-La R. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced, Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Cancer Who Present Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372384	Population
2301	NCT01990261	Hoffmann-La R. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Tarceva After Failed Chemotherapy Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990261	Population
2302	NCT01378962	Hoffmann-La R. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TRIGGER). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378962	Population
2303	NCT01153984	Hoffmann-La R. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study to Assess Biomarkers Impact on Participants Response to Erlotinib Treatment for First-line Non-Small Cell Lung Cancer With Endothelial Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153984	Population
2304	NCT01723878	Hoffmann-La R. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: ASPET Study: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harbouring EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01723878	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2305	NCT01667562	Hoffmann-La R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Erlotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667562	Population
2306	NCT01260181	Hoffmann-La R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Erlotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260181	Population
2307	NCT01310036	Hoffmann-La R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Tarceva (Erlotinib) as First Line Therapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01310036	Population
2308	NCT01174563	Hoffmann-La R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study on the Correlation Between Tarceva (Erlotinib) - Induced Rash and Efficacy in EGFR Mutated Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving First-Line Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174563	Population
2309	NCT04426825	Hoffmann-La R. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Patients With EGFR Mutation Positive Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04426825	Intervention
2310	JPRN-UMIN000005872	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab followed by Bevacizumab and Erlotinib maintenance for Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutations. (HOT1101). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005872	Population
2311	JPRN-C000000184	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib in untreated advanced non-small cell lung cancer with EGF receptor mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000184	Population
2312	JPRN-UMIN000002846	Hokkaido Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of pematrexed plus carboplatin in previously untreated non-small cell, non-squamous cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002846	Population
2313	JPRN-UMIN000017050	Hokkaido University Hospital Fdom. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation -Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Afatinib-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2314	JPRN-UMIN000004207	Hokuriku Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II Study of Erlotinib monotherapy for patients with non-small cell lung cancer without EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004207	Population
2315	NCT04878692	Hospices Civils dL. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Evaluation of a Cosmetic Product to Preserve Skin Conditions When Using Anti-EGFR Cancer Therapies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04878692	Intervention
2316	JPRN-jRCTs071180036	Hotta K. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Phase II trial of induction gefitinib followed by cisplatin and docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer with EGFR activating mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180036	Studienstatus
2317	ChiCTR2100042856	Huadong H. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Clinical study of ametinib as neoadjuvant therapy in EGFR positive patients with stage IIB to IIIA non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042856	Population
2318	ChiCTR-OPN-16008694	Huizhou PH. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: Clinical study of Apatinib Mesylate Tablets unite Docetaxel in the Second-line treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-16008694	Population
2319	NCT03624309	Hunan CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624309	Population
2320	NCT04322578	Hunan Province TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Crizotinb or Standard Chemotherapy in Met Exon 14 Skipping Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322578	Population
2321	NCT02098954	Hunan Province TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098954	Intervention
2322	NCT04322890	Hunan Province TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: PD-1 Antibody Plus Chemotherapy for TKI Failure Driver Gene Mutation Positive Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322890	Studienstatus
2323	NCT03647592	Hunan Province TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real World Study on Erlotinib/Gefitinib Combined With Bevacizumab in Advanced Non-aquamous Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647592	Intervention
2324	NCT04324164	Hunan Province TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Survival Outcome of EGFR-TKI in Uncommon EGFR Mutant Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04324164	Population
2325	NCT02374645	Hutchison Medipharma Limited. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase I Study of Safety and Pharmacokinetics of Volitinib in Combination With Gefitinib in EGFR(+) NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374645	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2326	NCT02976116	Hutchison Medipharma Limited. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase II Study of Fruquintinib in Combination With Gefitinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976116	Intervention
2327	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05009836	Intervention
2328	NCT04923945	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Savolitinib for Treating Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923945	Intervention
2329	EUCTR2011-004481-15-IT	IBCSG. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Trial with erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific gene changes in the epithelial growth factor receptor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004481-15-IT	Intervention
2330	NCT01721252	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Tarceva. ICORG 08-41. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721252	Studienstatus
2331	EUCTR2019-002805-23-FR	IFCT. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: Study of osimertinib in patients with a lung cancer with Brain or Leptomeningeal metastases with harboring a EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002805-23-FR	Intervention
2332	EUCTR2015-003390-15-FR	IFCT. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Study evaluating the combination of cetuximab with afatinib for patient with EGFR mutated lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003390-15-FR	Intervention
2333	NCT02416739	Il Yeong Park P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anticancer Activity of Nicotinamide on Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02416739	Intervention
2334	EUCTR2009-013838-25-BE	ImClone LLC. 2014 Jan 27. WHO ICTRP: Study of chemotherapy (Gemcitabine+cisplatin) with and without the new drug IMC-11F8 (Necitumumab) in patients with advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013838-25-BE	Intervention
2335	NCT00034541	ImClone LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00034541	Intervention
2336	EUCTR2009-012574-12-AT	ImClone LLC. 2016 Feb 1. WHO ICTRP: Study of chemotherapy (Pemetrexed+cisplatin) with and without the new drug IMC-11F8 (Necitumumab) in patients with advanced lung cancer'. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012574-12-AT	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2337	CTRI/2010/091/001182	ImClone LLC. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Non Squamous Non-Small Cell Lung Cancer treatment with the Inhibitor of Epidermal growth factor receptor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001182	Intervention
2338	ISRCTN23406143	Imperial CL. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: The MAGENTA trial: The molecular biology of metastatic cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23406143	Studienstatus
2339	EUCTR2018-002941-12-ES	Incyte Corporation. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002941-12-ES	Population
2340	EUCTR2015-001642-28-GB	Incyte Corporation. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in patients with Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Have Epidermal Growth Factor Receptor Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001642-28-GB	Population
2341	NCT02355431	Incyte Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Itacitinib in Combination With Erlotinib in Non Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02355431	Intervention
2342	EUCTR2018-002941-12-PL	Incyte Corporation. 2021 Mrz 17. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002941-12-PL	Population
2343	EUCTR2018-002941-12-AT	Incyte Corporation. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002941-12-AT	Population
2344	NCT03679767	Incyte Corporation. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study of INCMGA00012 in Participants With Selected Solid Tumors (POD1UM-203). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679767	Population
2345	NCT03802240	Innovent Biologics (Suzhou) Co.Ltd.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sintilimab + IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed + Cisplatin) for EGFRm + Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous NSCLC Patients After EGFR-TKI Treatment Failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03802240	Intervention
2346	JPRN-jRCT2031200247	Inoguchi A. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: A PHASE 1 STUDY OF PATRITUMAB DERUXTECAN IN COMBINATION WITH OSIMERTINIB IN SUBJECTS WITH NONSMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200247	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2347	JPRN-jRCT2031200186	Inoguchi A. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Patritumab Deruxtecan in Subjects with Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200186	Intervention
2348	NCT04912687	Institut B. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Implementing Circulating Tumor DNA Analysis at Initial Diagnosis to Improve Management of Advanced NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04912687	Population
2349	EUCTR2010-023362-44-SI	Institute of oncology Ljubljana. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: ITAC 2 TRIAL: INTERMITTENT TKI AND CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER - ITAC 2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023362-44-SI	Studienstatus
2350	NCT03071705	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Metformin Plus TKI Use in Patients With Non-Small Cell Lung Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071705	Population
2351	NCT01542437	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	Studienstatus
2352	NCT03623750	Instituto Oncol gico DR. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: E GFR TKI and EGF-P TI C Ombination in EGFR mutA nt NSCL C. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623750	Intervention
2353	NCT04772235	Instituto Oncol gico DR. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04772235	Intervention
2354	NCT02716311	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Cetuximab With Afatinib for Patient With EGFR Mutated Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716311	Population
2355	NCT04233021	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Osimertinib in Patients With a Lung Cancer With Brain or Leptomeningeal Metastases With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233021	Intervention
2356	JPRN-UMIN000016550	International University of Health and Welfare. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Untreated IIIB/IV period with the EGFR mutation in the gene, phase II study of Gefitinib and the pemetrexed / bevacizumab combination maintenance therapy after Gefitinib and the cisplatin / pemetrexed / bevacizumab combination induction therapy for non-squamous epithelium non-small cell lung cancer of the latter recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016550	Intervention
2357	JPRN-UMIN000030657	International University of Health and Welfare Ichikawa Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Loxoprofen prevents EGFR-TKI-related skin rash in non-small cell lung cancer patients: a single-center retrospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030657	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2358	NCT03452150	InventisBio Inc.. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03452150	Intervention
2359	NCT03861156	InventisBio Inc.. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: D-0316 in Patients With EGFR Positive Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861156	Intervention
2360	JPRN-C000000436	Investigators IVAN. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A phase II study of Iressa and vinorelbine/gemcitabine in chemo-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer screened for EGFR mutation status. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000436	Population
2361	JPRN-UMIN000042961	IQVIA Solutions Japan KK. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Prospective Cohort of Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations: Long-Term Survival and Other Outcomes After First Line Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042961	Population
2362	NCT02319577	IRCCS Azienda Ospedaliera Univ. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Gefitinib Plus vinorelbine in Advanced EGFR Mutated NSCLC. GENOA Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319577	Intervention
2363	JPRN-UMIN000006021	Iseikai H. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Trimodality therapy in EGFR mutation status negative patients with stage IV non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006021	Population
2364	JPRN-jRCTs061180026	ISOBE T. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A pharmacokinetics study of edoxaban in non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180026	Studienstatus
2365	EUCTR2014-005364-14-IT	ISTITUTO EUROPEO DI ONCO. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: The role of Afatinib to come to radical surgery in patients with non-squamous lung cancer with EGFR gene mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005364-14-IT	Population
2366	JPRN-UMIN000011986	Itabashi central medical center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase 2 Study of the efficacy and safety of erlotinib therapy for 3/4 stage EGFR gene mutation positive EGFR-TKI untreated non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011986	Population
2367	JPRN-jRCT2031200231	Izumi H. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Phase I/II study of Brigatinib plus Panitumumab in Patients with Advanced EGFR-mutated Non-small cell lung cancer harboring C797S resistant mutation to Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200231	Intervention
2368	NCT05002270	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: JAB-21822 Activity in Adult Patients With Advanced Solid Tumors Harboring KRAS G12C Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05002270	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2369	JPRN-JapicCTI-184169	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: A Dose Escalation Study of JNJ-61186372 in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184169	Intervention
2370	JPRN-JapicCTI-194934	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination with JNJ- 61186372 in Participants with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194934	Intervention
2371	EUCTR2019-003106-28-ES	Janssen R;Development LLC. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003106-28-ES	Intervention
2372	EUCTR2019-003106-28-GB	Janssen R;Development LLC. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003106-28-GB	Intervention
2373	NCT04599712	Janssen R;Development LLC. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Pre-Approval Access With Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599712	Intervention
2374	NCT04077463	Janssen R;Development LLC. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04077463	Intervention
2375	NCT04075396	Janssen R;Development LLC. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075396	Intervention
2376	NCT04988295	Janssen R;Development LLC. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988295	Intervention
2377	NCT04538664	Janssen R;Development LLC. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538664	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2378	NCT02609776	Janssen R;Development LLC. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609776	Intervention
2379	EUCTR2020-000743-31-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: A Clinical Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000743-31-GB	Intervention
2380	JPRN-UMIN000020242	Japan Clinical Oncology Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020242	Population
2381	NCT02666755	Jian Z. 2016 Feb 8. WHO ICTRP: Novel Detection System for Lung Cancer Curative Effect Monitoring. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666755	Studienstatus
2382	NCT04143607	Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ASK120067 Versus Gefitinib as First-line Treatment for EGFRm Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143607	Population
2383	NCT03502850	Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of ASK120067 in Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502850	Intervention
2384	ChiCTR1900026273	Jiangsu CH. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: A Study of TQB2450 Plus Anlotinib in EGFR-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR TKI Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026273	Intervention
2385	ChiCTR2000033950	Jiangsu CH. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: A Phase II clinical study of efficacy and tolerability of amitinib in the treatment of newly diagnosed unresectable Stage III non-small cell lung cancer with EGFR-sensitive mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033950	Population
2386	ChiCTR2000040853	Jiangsu CH. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, real world study: Almonertinib mesilate tablets for EGFR Positive locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040853	Intervention
2387	NCT03849768	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Safety and Efficacy of HS-10296 as First-Line Treatment in Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849768	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2388	NCT04923906	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Aumolertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Sensitizing EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923906	Population
2389	NCT04951635	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A Phase III Study to Assess the Effects of Almonertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04951635	Intervention
2390	NCT04951648	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Almonertinib Versus Platinum-based Chemotherapy as First-line Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04951648	Population
2391	NCT02332512	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of Apatinib as 3rd/4th Line Treatment in Patients With Advanced Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332512	Population
2392	EUCTR2020-000951-11-FR	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: A clinical research to evaluate the safety and efficacy of study drug Pyrotinib compare with Docetaxel for patients with advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000951-11-FR	Intervention
2393	NCT03904823	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Famitinib in Combination With HS-10296 in Patients With EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03904823	Intervention
2394	NCT03666728	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: A Study of SHR-1210 in Combination With BP102 in Subjects With Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666728	Intervention
2395	NCT04447118	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Phase 3 Study of Pyrotinib Versus Docetaxel in Patients With Advanced Non-squamous NSCLC Harboring a HER2 Exon 20 Mutation Who Failed Platinum Based Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447118	Studienstatus
2396	EUCTR2020-000951-11-BE	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A clinical research to evaluate the safety and efficacy of study drug Pyrotinib compare with Docetaxel for patients with advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000951-11-BE	Intervention
2397	EUCTR2020-000951-11-IT	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A clinical research to evaluate the safety and efficacy of study drug Pyrotinib compare with Docetaxel for patients with advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000951-11-IT	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2398	ChiCTR-IOR-17012494	Jiangsu Provincial Cancer Hospital/Huazhong University of Science Tongji Hospital TMC. 2017 Sep 4. WHO ICTRP: Evaluation of the safety, pharmacokinetics and efficacy of domestic gefitinib tablets in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer by a multicenter, randomized, positive drug gefitinib (trade name: Iressa ?) Efficacy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17012494	Studienstatus
2399	NCT02852798	Jiangsu ShengDiYa Medicine Co. L. 2016 Aug 15. WHO ICTRP: Apatinib Combined With Docetaxel Monotherapy as Second-line Therapy of Advanced EGFR WT, Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852798	Population
2400	NCT02988141	Jianxing H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: EGFR-TKI Resistance Profile in Chinese Patients With Advanced EGFRm+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02988141	Studienstatus
2401	ChiCTR-OOC-15006448	Jiaxing FH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Comparative Study in Serum proteome of EGFR-TKI Resistance in Patients with Advanced non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-15006448	Studienstatus
2402	NCT01714908	Jinming Y. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Phase II Study of Erlotinib With Concurrent Radiotherapy in Unresectable NSCLC With Activating Mutation of EGFR in Exon 19 or 21. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01714908	Intervention
2403	CTRI/2020/11/029082	Johnson and Johnson Private Limited. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082	Intervention
2404	CTRI/2020/11/029081	Johnson and Johnson Private Limited. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: The purpose of this study is to compare the efficacy, as demonstrated by progression-free survival, in participants treated with amivantamab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone in participants with locally advanced or metastatic NSCLC characterized by EGFR Exon 20ins mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029081	Studienstatus
2405	NCT00072072	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Celecoxib and Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072072	Studienstatus
2406	NCT02879994	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994	Population
2407	NCT04285671	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Necitumumab and Trastuzumab in Combination With Osimertinib for the Treatment of Refractory Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Stage IV Non-small	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285671	
2408	JPRN-UMIN000016029	Juntendo University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	Intervention
2409	JPRN-UMIN000037294	Juntendo University. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Study on EGFR tyrosine kinase inhibitor drug Osimertinib resistance in EGFR mutant NSCLC for analysis of immunohistochemistry of tumor tissues. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037294	Intervention
2410	JPRN-UMIN000034321	Juntendo University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A retrospective study of interstitial lung disease due to EGFR tyrosine kinase inhibitor and immune checkpoint inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034321	Studienstatus
2411	JPRN-UMIN000008937	Juntendo University Graduate School of Medicine. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: An exploratory study on efficacy and QOL of Pemetrexed plus Carboplatin followed by Pemetrexed in stage IIIB/IV or recurrent patients with non-squamous NSCLC without EGFR activating mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008937	Population
2412	JPRN-UMIN000001966	Juntendo University SoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Clinical study of a combined use of EGFR-TKI and autologous lymphocyte-activated killer cells (LAK) therapy for advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001966	Intervention
2413	NCT02616393	Kadmon Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Tesevatinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR Activating Mutation, Prior Treatment With a Tyrosine Kinase Inhibitor, and Brain Metastases or Leptomeningeal Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616393	Intervention
2414	JPRN-UMIN000031845	Kagoshima University Hospital. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Prospective study to investigate the resistant mechanism to afatinib treatment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031845	Studienstatus
2415	JPRN-UMIN000003354	Kanagawa Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of carboplatin plus pemetrexed followed by gefitinib for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003354	Intervention
2416	JPRN-UMIN000004822	Kanagawa Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of first-line gefitinib for advanced and recurrent EGFR mutation positive non-small cell lung cancer with high-risk factors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004822	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2417	JPRN-UMIN000003622	Kanagawa Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of nedaplatin plus irinotecan for stage III/IV and EGFR mutation negative non-small cell lung cancer with high-risk factors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003622	Population
2418	JPRN-UMIN000003653	Kanagawa Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of S-1 plus amrubicin as the 2nd-line treatment for non-small cell lung cancer without EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003653	Population
2419	NCT02151721	Kanazawa University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151721	Intervention
2420	JPRN-jRCT2051190027	Kaneda H. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A single-arm, phase I study of ramucirumab in combination with erlotinib or osimertinib in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic Non-small cell lung cancer with brain metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190027	Population
2421	JPRN-UMIN000005934	Kansai Medical University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II Trial of Erlotinib Plus Bevacizumab for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005934	Intervention
2422	JPRN-UMIN000013202	Kansai Medical University Hirakata Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase I/II study of Erlotinib/Carboplatin/Pemetrexed/Bevacizumab in chemotherapy-naïve patients with EGFR mutation positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013202	Population
2423	JPRN-jRCTs041200100	Katsuhiko N. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: First-Line Osimertinib for Poor Performance Status Patients with EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200100	Population
2424	JPRN-JapicCTI-205306	Kazuhiko Nakagawa CI. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A phase II study to assess the efficacy of osimertinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC who developed isolated CNS progression (T790M negative or unknown) during 1st or 2nd generation EGFR-TKI or systemic disease progression (T790M negative) after treatment with 1st or 2nd generation EGFR-TKI and platinum-based chemotherapy (WJOG12819L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205306	Intervention
2425	JPRN-UMIN000031929	Keio University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: AZD9291 in EGFR exon 20 insertion mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031929	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2426	JPRN-jRCTs031190066	Kikuchi T. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: NEJ043. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190066	Intervention
2427	JPRN-UMIN000035119	Kindai University. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Blood heregulin and its relation with efficacy of EGFR-tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035119	Intervention
2428	JPRN-UMIN000033993	Kindai university FoMDoMO. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A retrospective study to investigate PD-L1 expression before and after EGFR-TKI therapy and its relationship with EGFR-TKI resistance mechanism in EGFR mutation-positive advanced recurrent non- squamous non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033993	Studienstatus
2429	JPRN-UMIN000014065	Kinki-Chuo Chest Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A study to examine cerebrospinal fluid transitivity and efficacy of afatinib in carcinomatous meningitis patients with non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	Studienstatus
2430	JPRN-UMIN000006518	Kitasato university hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib in advanced or recurrent EGFR mutation positive Non-small cell lung cancer patients who were previously treated with intrapleural therapy for malignant pleural effusion. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006518	Studienstatus
2431	JPRN-jRCTs061180006	Kiura K. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Afa+Bev for EGFR mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180006	Population
2432	JPRN-jRCTs031180226	Kobayashi K. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib in combination with Platinum-pemetrexed in patients with EGFR-mutated Advanced non-small cell Lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180226	Intervention
2433	JPRN-UMIN000029763	Kobe City Medical Center General Hospital. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Phase II study of Osimertinib Treatment on EGFR T790M Cytology Positive NSCLC Patients (DETECTIVE study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763	Intervention
2434	JPRN-UMIN000002622	Kobe Lung Cancer Oncology Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Pemetrexed Monotherapy for Performance Status 2 Patients in Treatment of Non-Small and Non-Squamous Cell Lung Cancer Patients Without EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002622	Population
2435	NCT03382795	Korea University Guro Hospital. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Retreatment With Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR Mutation Positive Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382795	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2436	KCT0003524	Kosin University Gospel Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Exploratory Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HAD-B1 for Dose-finding in EGFR positive and locally advanced or metastatic NSCLC subjects who need Afatinib therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003524	Studienstatus
2437	JPRN-jRCTs071200002	Kubota K. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Uncommon EGFR mutations conducted with Osimertinib in patients with NSCLC: A phase 2 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200002	Intervention
2438	JPRN-UMIN000016173	Kurashiki CH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer without EGFR mutation nor ALK fusion gene in salvage setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173	Population
2439	JPRN-jRCTs031180157	Kurata T. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Phase II study of 4-drug combination chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR active mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180157	Studienstatus
2440	JPRN-UMIN000025126	Kurume University School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A biomarker analysis of Afatinib treatment in patients with relapse of EGFR-T790M mutation-positive advanced lung adenocarcinoma after 3rd generation EGFR-TKI treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025126	Studienstatus
2441	JPRN-UMIN000005917	Kyoto prefectural University of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Feasibility study of Pemetrexed/Cisplatin/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles followed by Pemetrexed/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles as maintenance therapy for patients with stage IV EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005917	Intervention
2442	JPRN-UMIN000031013	Kyoto prefectural University of Medicine. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: A study of the resistance mechanism of EGFR-TKI in EGFR gene mutation positive non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031013	Studienstatus
2443	JPRN-UMIN000043942	Kyoto prefectural University of Medicine. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Explore research for osimertinib sensitivity in EGFR mutated non-small cell lung cancer; prospective observation study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043942	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2444	JPRN-UMIN000029974	Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Prospective Study of the efficacy of Re-biopsy Using the Cryoprobe in Detection of EGFR-T790M Mutation After EGFR-TKI Failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029974	Studienstatus
2445	JPRN-UMIN000012292	Kyoto Thoracic Oncology Research Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomized Phase 2 trial of Individualized Monotherapy based on CYFRA-21-1 serum levels before treatment Versus Pemetrexed Monotherapy in Older Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer and wild-type EGFR tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012292	Population
2446	JPRN-UMIN000016444	Kyoto Thoracic Oncology Research Group. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444	Population
2447	NCT01377376	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01377376	Population
2448	JPRN-JapicCTI-111523	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib (ATTENTION). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111523	Studienstatus
2449	JPRN-JapicCTI-121808	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 study of ARQ 197 plus erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121808	Intervention
2450	NCT01580735	Kyowa Hakko Kirin Company L. 2015 Aug 24. WHO ICTRP: ARQ 197 Plus Erlotinib in Patient With Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01580735	Intervention
2451	JPRN-UMIN000006457	Kyushu University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer harboring EGFR mutation who acquired resistance to prior gefitinib treatment (TAILORED-1 study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006457	Intervention
2452	JPRN-UMIN000006459	Kyushu University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutation who failed to prior treatment (TAILORED-2 study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006459	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2453	JPRN-UMIN000035622	Kyushu University Hospital. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: A Multicenter Phase II study of Trastuzumab emtansine for non-small cell lung cancer positive for HER2 exon 20 insertion mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035622	Population
2454	EUCTR2015-002646-31-ES	Laboratorios Servier SL. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: Phase I/II study to evaluate safety and activity of oral administration of S 49076 in combination with gefitinib in adult patients with EGFR mutated advanced non-small cell lung cancer who have progressed while on treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002646-31-ES	Intervention
2455	NCT02321293	Lady Davis Institute. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: A Open-label Prospective Cohort Trial of Curcumin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) for EGFR -Mutant Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321293	Intervention
2456	NCT00694603	Lecia VS. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Cetuximab as Therapy for Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Received Prior Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694603	Intervention
2457	NCT02006043	Li Z. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Evaluate Erlotinib Efficacy and Safety as the 2nd/3rd Treatment in NSCLC With EGFR M(-) and C-met(-). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006043	Population
2458	NCT04978753	Li-kun C. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: the Efficacy and Safety of Anlotinib Combined With Almonertinib in the First-line Treatment of Patients With Brain Metastases From EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04978753	Population
2459	EUCTR2014-004824-22-ES	Lilly SA. 2015 Aug 24. WHO ICTRP: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004824-22-ES	Intervention
2460	NCT03671538	Lingyu L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Non Squamous NSCLC Patients With Anlotinib Combined With Pemetrexed and Cisplatin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671538	Intervention
2461	ChiCTR1900020520	Liuzhou General Hospital. 2019 Mrz 4. WHO ICTRP: Randomized Controlled Trial for EGFR-TKIs Plus S-1 or EGFR-TKIs as the First-Line Therapy for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020520	Population
2462	NCT03258671	LuBing. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: IMRT and Timing in Combination With EGFR-TKI for Stage IV Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258671	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2463	JPRN-UMIN000013387	Lung Cancer Experts Network (LCEN). 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study comparing carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with pemetrexed in elderly patients with advanced epidermal growth factor receptor non-squamous non-small-cell lung cancer (LCEN1301). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013387	Population
2464	JPRN-UMIN000003270	Lung Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Multicenter Phase II study of erlotinib therapy in recurrent or advanced non-small cell lung cancer patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003270	Studienstatus
2465	JPRN-UMIN000008027	Lung Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Multicenter phase II trial of continuous EGFR-TKIs for elderly patients with EGFR sensitive mutation who failed the first EGFR-TKIs treatment for advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008027	Studienstatus
2466	JPRN-UMIN000005086	Lung Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II trial of induction gefitinib followed by cisplatin and docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer with EGFR activating mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005086	Population
2467	JPRN-UMIN000006976	Lung Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomized phase II trial evaluating epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) plus chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with previously treated EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006976	Studienstatus
2468	JPRN-UMIN000007294	Lung Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The analysis of significance of EGFR mutations in lung non-adeno and non small cell carcinoma; retrospective multicenter study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007294	Studienstatus
2469	JPRN-UMIN000003523	Lung Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Vignette study for Treatment Selection in Patients with Non-small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations (LOGIK-0903). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003523	Studienstatus
2470	JPRN-UMIN000011126	Lung Oncology Group. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer without EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011126	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2471	JPRN-UMIN000024438	Lung Oncology Group. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAGrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Intervention
2472	JPRN-UMIN000011174	Lung Oncology Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer with EGFR sensitive mutations LOGIK1302-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011174	Intervention
2473	JPRN-UMIN000009602	Lung Oncology Group. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A randomized Phase II Study of Bevacizumab in Combination with Docetaxel or S-1 as second line therapy in wild-type EGFR Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. After failure to first line therapy, platinum doublet plus bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009602	Population
2474	NCT02526537	Lunxu L. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Gefitinib for EGFR Sensitive Mutation Postoperative Stage Ib NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526537	Population
2475	NCT03360929	LYZZ Alpha Holding Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of AZD3759. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360929	Intervention
2476	JPRN-jRCTs021200005	Maemondo M. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: NEJ025B. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021200005	Studienstatus
2477	JPRN-jRCTs031180056	Maemondo M. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Randomized phase III study of erlotinib + bevacizumab vs erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180056	Studienstatus
2478	JPRN-UMIN000014091	Makoto M. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Study of association between effect of afatinib for EGFR-mutated non-small cell lung cancer and circulating free DNA detected with high sensitive analyses for EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014091	Studienstatus
2479	NCT04335292	Mark V. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer With Osimertinib Third-line Rechallenge. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335292	Intervention
2480	NCT03810066	Martin Schuler PDM. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810066	Intervention
2481	NCT00411047	Massachusetts General Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Gefitinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411047	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2482	NCT01734915	Massachusetts General Hospital. 2016 Okt 3. WHO ICTRP: Detecting EGFR T790M Mutations From Circulating Tumor Cells. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734915	Intervention
2483	NCT03292133	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of EGF816 and Gefitinib in TKI-naïve EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292133	Intervention
2484	NCT01746251	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	Population
2485	NCT01553942	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01553942	Studienstatus
2486	NCT00567359	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib in Patients With Resected, Early Stage NSCLC With Confirmed Mutations in the EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00567359	Population
2487	NCT00977470	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib With or Without Hydroxychloroquine in Chemo-Naive Advanced NSCLC and (EGFR) Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977470	Population
2488	NCT03256136	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nivolumab in Combination With Chemotherapy, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Advanced EGFR-Mutant or ALK-Rearranged NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256136	Intervention
2489	NCT01854034	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 2 Study of AUY922 in NSCLC Patients With Exon 20 Insertion Mutations in EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854034	Intervention
2490	NCT01074177	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	Population
2491	NCT02314364	Massachusetts General Hospital. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314364	Intervention
2492	NCT02750215	Massachusetts General Hospital. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Study of Capmatinib (INC280) in NSCLC Patients With MET Exon 14 Alterations Who Have Received Prior MET Inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750215	Intervention
2493	NCT04900935	Massachusetts General Hospital. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Patient-centered, Optimal Integration of Survivorship and Palliative Care. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04900935	Studienstatus
2494	NCT04197934	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: WSD0922-FU for the Treatment of Glioblastoma, Anaplastic Astrocytoma, or Non-small Cell Lung Cancer With Central Nervous System Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04197934	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2495	EUCTR2015-004828-66-ES	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). 2020 Jun 2. WHO ICTRP: A phase IIa clinical trial to evaluate the safety and efficacy of osimertinib in first-line patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (AZENT study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004828-66-ES	Intervention
2496	ACTRN12617000985381	Medical Oncology Department. 2017 Jul 17. WHO ICTRP: Blood based testing in treatment monitoring for EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000985381	Studienstatus
2497	ACTRN12617000993392	Medical Oncology Department. 2017 Jul 17. WHO ICTRP: Clinical Outcome of Epidermal Growth Factor Receptor mutated (EGFR+) Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with first-line tyrosine kinase inhibitors (TKI) resistance on Osimertinib (CONTROL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000993392	Population
2498	NCT02146118	MedicalLogic. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase II Study to Assess Efficacy of Combined Treatment With Erlotinib (Tarceva) and Silybin-phytosome (Siliphos) in Patients With EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146118	Intervention
2499	NCT03381274	MedImmune LLC. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Oleclumab (MEDI9447) EGFRm NSCLC Novel Combination Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381274	Intervention
2500	NCT04824079	Medolution Ltd.. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Keynatinib in Treated Patients With NSCLC and Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04824079	Intervention
2501	NCT02841579	MedSIR. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841579	Population
2502	NCT00988169	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Erlotinib and AT-101 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988169	Intervention
2503	NCT00577707	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Erlotinib and Chemotherapy for Patients With Stage IB-IIIa NSCLC With EGFR Mutations (ECON). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577707	Population
2504	NCT00588445	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Phase II Trial to Correlate Radiographic Response Induced By Gefitinib With Mutations in the Protein-Tyrosine Kinase Domain of the EGF Receptor Gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00588445	Intervention
2505	NCT02450591	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Local Therapies for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Sensitizing EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450591	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2506	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02803203	Intervention
2507	NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810807	Intervention
2508	NCT03808662	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Randomized Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Breast and Lung. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808662	Intervention
2509	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410796	Intervention
2510	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965090	Intervention
2511	NCT01836341	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	Intervention
2512	JPRN-JapicCTI-163370	Merck Biopharma Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Tepotinib Phase II Study in NSCLC Harboring MET Exon 14 (METex14) Skipping Alterations or MET amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163370	Intervention
2513	EUCTR2004-001105-96-HU	Merck KG. 2012 Jul 10. WHO ICTRP: Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing cisplatin / vinoelbine plus cetuximab versus cisplatin / vinorelbine as first-line treatment for patients with EGFR-expressing advanced NSCLC - FLEX. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001105-96-HU	Population
2514	EUCTR2006-000871-13-DE	Merck KG. 2014 Jan 27. WHO ICTRP: A Phase I/II, Open Label, Dose-Escalating Study Evaluating the Safety and Efficacy of the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody EMD 72000 (Matuzumab) in Combination with the EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Tarceva (Erlotinib) in Subjects with Recurrent Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000871-13-DE	Intervention
2515	NCT00148798	Merck KG. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study of Cisplatin/Vinorelbine +/- Cetuximab as First-line Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (FLEX). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00148798	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2516	JPRN-JapicCTI-173546	Merck KG. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Tepotinib with Gefitinib in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173546	Intervention
2517	EUCTR2015-005696-24-BE	Merck KG. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Tepotinib Phase II study in advanced lung cancer harboring MET exon 14 (METex14) skipping alterations and MET amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005696-24-BE	Intervention
2518	DRKS00003821	Merck KG. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Open, Randomized, Controlled, Multicenter Phase III Study Comparing Cisplatin/Vinorelbine Plus Cetuximab Versus Cisplatin/Vinorelbine as First-line Treatment for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Expressing (EGFR-expressing) Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003821	Population
2519	NCT01982955	Merck KGaA D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tepotinib With Gefitinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01982955	Intervention
2520	NCT03515837	Merck S;Dohme Corp.. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837	Intervention
2521	EUCTR2017-004188-11-SE	Merck S;Dohme Corp.;Co. I. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	Intervention
2522	NCT01451632	Merrimack P. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Safety Study of MM-121 With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01451632	Intervention
2523	NCT04868877	Merus NV. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Phase 1/2 Study Evaluating MCLA-129, a Human Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific Antibody, in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868877	Intervention
2524	EUCTR2021-000203-20-BE	Merus NV. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of MCLA-129 in patients with NSCLC and other solid tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000203-20-BE	Intervention
2525	NCT04413201	Michael H. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: AFAMOSI: Efficacy and Safety of Afatinib Followed by Osimertinib Compared to Osimertinib in Patients With EGFRmutated/T790M Mutation Negative Nonsquamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413201	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2526	NCT04535557	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Expanded Access Protocol for Mobocertinib in Refractory Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon20 Insertion Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535557	Intervention
2527	NCT04129502	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: TAK-788 as First-line Treatment Versus Platinum-Based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129502	Population
2528	NCT02716116	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Study of TAK-788 in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716116	Intervention
2529	JPRN-UMIN000014092	Miyagi C. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Study of association between effect of first EGFR-TKI for EGFR-mutated non-small cell lung cancer and circulating tumor DNA detected with high sensitive analyses for EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014092	Studienstatus
2530	JPRN-UMIN000016348	Miyagi Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: EGFR-mutation analysis of circulating tumor DNA with high sensitive methods and concordance to effect of EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016348	Studienstatus
2531	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MP0250 DARPIn γ Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418532	Intervention
2532	JPRN-jRCT1041180081	Murakami H. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A phase II study of osimertinib in patients with poor performance status and non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041180081	Intervention
2533	NCT04806412	Naestved H. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Oncodrivern in Malignant Pleural Effusions Associated With Non-small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04806412	Studienstatus
2534	JPRN-UMIN000011467	Nagasaki Thoracic Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of efficacy of erlotinib in patients with untreated, EGFR mutation positive, untreated-locally advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011467	Population
2535	JPRN-UMIN000001849	Nagasaki Thoracic Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: phase II study of Erlotinib for non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001849	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2536	JPRN-UMIN000001066	Nagasaki Thoracic Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: To evaluate the relationships between the serum concentration of EGFR-TKIs and the effects and toxicities of them. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001066	Studienstatus
2537	JPRN-UMIN000018150	Nagasaki University Hospital. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Examination of having T790M or not after the EGFR-TKI tolerance in the EGFR gene variation-positive progress non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018150	Studienstatus
2538	JPRN-UMIN000038648	Nagasaki University Hospital. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Analysis of EGFR mutation using highly sensitive droplet digital PCR in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038648	Intervention
2539	NCT02272127	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Chemotherapy Plus Icotinib to Treat EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272127	Intervention
2540	NCT03983811	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Adjuvant Chemotherapy With or Without Intercalated Icotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983811	Population
2541	ChiCTR1800020105	Nanjing Military Region General Hospital. 2018 Dez 18. WHO ICTRP: Clinical study for second-line treatment of apatinib mesylate tablets in patients with advanced EGFR wild-type, non-squamous and non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020105	Population
2542	NCT04239833	Nanjing Sanhome Pharmaceutical CL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of SH-1028 Tablets Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239833	Intervention
2543	NCT03865511	Nantes University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865511	Population
2544	ChiCTR2000034046	Nantong TH. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: The Clinical study for Anlotinib in Delaying EGFR-TKI Potential Secondary Drug Resistance in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034046	Intervention
2545	NCT00620269	National Cancer Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Induction Chemotherapy Followed by CCRT According to EGFR Mutation Status in NSCLC III. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00620269	Intervention
2546	JPRN-UMIN000031076	National Cancer Center. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Analysis of immune status in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031076	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2547	NCT03126799	National Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Tarceva vs. Avastin+Tarceva for Advanced NSCLC With EGFR m(+). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126799	Population
2548	NCT01470716	National Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neoadjuvant Erlotinib for Operable Stage II or IIIA NSCLC With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470716	Population
2549	JPRN-UMIN000044738	National Cancer Center. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Biomarker analysis of WJOG6410L/IMPACT: A randomized phase III trial of adjuvant gefitinib versus cisplatin and vinorelbine in completely resected (Stage II-III) non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044738	Population
2550	ChiCTR2000034888	National Cancer Center / National Cancer Clinical Medicine Research Center / Cancer Hospital of Peking Union Medical College CAoMS. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: Chidamide combined with sintilimab for advanced and refractory non-small cell lung cancer: a prospective, multi-cohort, phase Ib/II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034888	Intervention
2551	ChiCTR2000034449	National Cancer Center / Cancer Hospital CAoMSaPUMC. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: Gefitinib combined with vinorelbine soft capsules vs gefitinib monotherapy in the treatment of stage IIIB-IV NSCLC patients with EGFR-sensitive mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034449	Intervention
2552	ChiCTR1900023074	National Cancer Center/ National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital CAoMSaPUMC. 2019 Mai 13. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Sintilimab in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer with EGFR/HER2 gene exon 20 insertion mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023074	Intervention
2553	ChiCTR2000029034	National Cancer Center;/Shenzhen H. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Real-world study for sequential therapy with afatinib combined with bevacizumab as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029034	Population
2554	ChiCTR2000034451	National Cancer Center/Cancer Hospital CAoMSaPUMC. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: Bevacizumab combined with afatinib for first-line treatment of locally advanced or advanced EGFR mutation-positive NSCLC patients: the effectiveness and safety database management platform construction project. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034451	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2555	KCT0005223	National Cancer Centre. 2020 Aug 18. WHO ICTRP: A single-arm, open-label, Phase2 study of dacomitinib with or without dose titration for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in subjects with an epidermal growth factor receptor (EGFR) activation mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005223	Population
2556	NCT01570296	National Cancer Centre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Trial of Gefitinib in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, With Enrichment for Patients Whose Tumours Harbour Molecular Alterations of PI3K Pathway and Known to Overexpress EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01570296	Intervention
2557	NCT03711422	National Cancer Centre. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Afatinib on CNS Metastases and LMD in EGFR Mutation Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711422	Studienstatus
2558	NCT03091491	National Cancer Centre. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Study of Nivolumab Verses Nivolumab and Ipilimumab Combination in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091491	Studienstatus
2559	NCT02804776	National Cancer Centre. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Pre-Operative Gefitinib in Resectable EGFR Mutation Positive Lung Cancer With Sector Sequencing for Biomarker Discovery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804776	Intervention
2560	NCT04946968	National Cancer Centre. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Phase-2 Dacomitinib Study on Patients With EGFR-Driven Advanced Solid Tumours With Low EGFR-AS1 IncRNA Expr or Other Novel Emerging Biomarkers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946968	Intervention
2561	NCT04027647	National Cancer Centre. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Phase 2 Study of Dacomitinib in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04027647	Intervention
2562	NCT02633189	National Cancer Institute. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Study Comparing Bevacizumab + Erlotinib vs Erlotinib Alone as First Line Treatment of Patients With EGFR Mutated Advanced Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633189	Population
2563	NCT00085280	National Cancer Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085280	Population
2564	NCT00087269	National Cancer Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib in Treating Patients With Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087269	Population
2565	NCT00397384	National Cancer Institute. 2015 Okt 12. WHO ICTRP: Erlotinib Hydrochloride and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer, Head and Neck Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, or Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397384	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2566	NCT00049543	National Cancer Institute. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Gefitinib in Treating Patients With Stage IB, II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Was Completely Removed by Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049543	Population
2567	NCT01866410	National Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cabozantinib-S-Malate and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866410	Intervention
2568	NCT01255150	National Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Frequency of EGFR Mutations in Latinos/Hispanics With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01255150	Intervention
2569	NCT01708954	National Cancer Institute. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Erlotinib Hydrochloride and Cabozantinib-s-Malate Alone or in Combination as Second or Third Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708954	Population
2570	NCT02496663	National Cancer Institute. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Osimertinib and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496663	Intervention
2571	NCT02971501	National Cancer Institute . 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971501	Intervention
2572	NCT02520778	National Cancer Institute. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520778	Intervention
2573	NCT02193282	National Cancer Institute. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193282	Studienstatus
2574	NCT03191149	National Cancer Institute. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191149	Intervention
2575	NCT02759835	National Cancer Institute. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759835	Intervention
2576	NCT04538378	National Cancer Institute. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Olaparib (LYNPARZA) Plus Durvalumab (IMFINZI) in EGFR-Mutated Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Neuroendocrine Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04538378	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2577	NCT03831932	National Cancer Institute. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831932	Intervention
2578	NCT02503722	National Cancer Institute. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Testing the Combination of MLN0128 (TAK-228) and AZD9291 in Advanced EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503722	Intervention
2579	NCT02535338	National Cancer Institute. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Erlotinib Hydrochloride and Onalespib Lactate in Treating Patients With Recurrent or Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535338	Intervention
2580	NCT04181060	National Cancer Institute. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181060	Intervention
2581	NCT00903292	National Cheng-Kung University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Tailored Second Line Treatment by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903292	Studienstatus
2582	NCT03246854	National Health Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of DBPR112 in Patients With Head and Neck Cancer and EGFR Mutated Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246854	Intervention
2583	JPRN-UMIN000003274	National Hospital Organization. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II trial of gefitinib and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003274	Intervention
2584	JPRN-UMIN000023799	National Hospital Organization Disaster Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The clinical impact of using bicarbonate ion bath tablet on the management of dermatopathy due to EGFR-TKI in the patients with non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023799	Intervention
2585	JPRN-UMIN000005503	National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: First-line trial of CBDCA + S-1 + Gefitinib for patients with advanced or recurrent NSCLC patients harboring activating mutation of the EGFR gene. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005503	Population
2586	JPRN-UMIN000014181	National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2587	JPRN-UMIN000006273	National Hospital Organization Kyushu Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase I study of pemetrexed and gefitinib in chemotherapy naive elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006273	Population
2588	JPRN-UMIN000018392	National Hospital Organization Kyushu Medical Center Department of Respiratory Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashinto) plus Minocycline against afatinib-induced diarrhea, mucositis oral and rash acneiform in patients with non-small cell lung cancer: Multicenter Phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018392	Intervention
2589	JPRN-UMIN000014477	National Hospital Organization Kyushu Medical Center DoRM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Feasibility study of pemetrexed / bevacizumab / erlotinib in chemotherapy naïve patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014477	Studienstatus
2590	JPRN-UMIN000031623	National Kyushu Cancer Center. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Phase II Study of Crizotinib in Japanese Patients with Advanced MET exon14 skipping mutation-positive or MET high gene copy number-positive non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031623	Population
2591	NCT01718847	National O. 2015 Aug 24. WHO ICTRP: NOV120101 Phase 2 Study in NSCLC Patients With Acquired Resistance to 1st Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718847	Intervention
2592	NCT00752076	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Detection of EGFR Mutation in Malignant Pleural Effusion of Lung Cancer Patients and Cancer Cell Lines Establishment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00752076	Publikationstyp
2593	NCT01147211	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Dose Defining Study For MK-2206 Combined With Gefitinib In Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147211	Intervention
2594	NCT01359436	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: e- Ab Sensor-based Real-time Detection of Mutant EGFR in Clinical Specimens From Patients of Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359436	Studienstatus
2595	NCT02036359	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib Monotherapy Versus Docetaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Patients of stage IIIA Lung ca. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036359	Population
2596	NCT02422628	National Taiwan University Hospital. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Correlation Between EGFR Mutation Using cfDNAs and Circulating Tumor Cells in Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422628	Studienstatus


Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2597	NCT01922583	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922583	Intervention
2598	NCT02655536	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bevacizumab and Erlotinib in Lung Cancer With Brain Metastases, a Phase II Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655536	Studienstatus
2599	NCT02025114	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Selumetinib in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025114	Intervention
2600	NCT04147351	National Taiwan University Hospital. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: 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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147351	Studienstatus
2601	KCT0003197	National University Cancer Institute. 2021 Apr 22. WHO ICTRP: Phase II Study of AZD9291 in patients with advanced stage non-small cell lung cancer following prior EGFR TKI Therapy with EGFR and T790M mutations detected in plasma circulating tumor DNA (PLASMA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003197	Intervention
2602	NCT01100827	National University Hospital S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Retrospective Molecular Epidemiology Study in Singapore Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Histology to Assess Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100827	Intervention
2603	NCT00717002	National University Hospital S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Detection of EGFR Mutations in the Blood of Patients With Non-small Cell Lung Cancer: a Feasibility Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717002	Intervention
2604	NCT02811354	National University Hospital S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811354	Intervention
2605	NCT04909073	National University Hospital S. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Observational Study of Afatinib 30 mg Daily. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909073	Studienstatus
2606	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05037331	Intervention
2607	JPRN-UMIN000026818	nd division DoimHUSoM. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Predictive Impact of PD-L1 expression for anti-tumor activity of osimertinib in patients with T790M mutated non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026818	Intervention
2608	ChiCTR-OPN-17013304	nd People's Hospital of Fuyang City. 2017 Nov 13. WHO ICTRP: Clinical study of first-line therapy with Apatinib Mesylate in combination with chemotherapy for EGFR-negative advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013304	Population


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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2609	EUCTR2012-005272-34-NL	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose NVALT. 2015 Aug 4. WHO ICTRP: Re-administration of Iressa to EGFR-mutated NSCLC patients who were earlier treated successfully with an EGFR-TKI and a subsequent treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005272-34-NL	Intervention
2610	JPRN-C000000376	NEJ Gefitinib Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib with Carboplatin/Paclitaxel in Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000376	Population
2611	JPRN-UMIN000004360	NHO Kinki-chuo Chest Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: a study for association between environmental tobacco smoke exposure and EGFR and KRAS mutations in never smokers with non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004360	Population
2612	JPRN-UMIN000006532	Nihon University School of Medicine. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: A phase II study of Docetaxel with Bevacizumab for EGFR mutation negative previously treated non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006532	Population
2613	JPRN-UMIN000012215	Niigata Lung Cancer Treatment Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of Cisplatin+Pemetrexed. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012215	Population
2614	JPRN-UMIN000004686	Niigata Lung Cancer Treatment Group. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A phase II study of Carboplatin+Pemetrexed. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004686	Intervention
2615	JPRN-UMIN000026019	Niigata Lung Cancer Treatment Group. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: Observational study to investigate the execution rate of re-biopsy and the concordance rate for T790M mutation detection by the Cobas test between histological and cytological samples in EGFR-TKI-resistant patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026019	Endpunkte
2616	JPRN-JapicCTI-163252	Nippon Boehringer Ingelheim Co. L. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Xentuzumab (BI 836845) Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163252	Intervention
2617	NCT04464967	NKGen Biotech I. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Safety and Preliminary Efficacy of SNK01 in Combination With Trastuzumab or Cetuximab in Subjects With Advanced HER2 or EGFR Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04464967	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2618	KCT0006109	NKMAX. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A study to evaluate the safety and anti-tumor activity of SNK01 (NK Cells) administered in combination with chemotherapy or chemotherapy/cetuximab in local advanced or metastatic non-small cell lung cancer patients who failed tyrosine kinase inhibitor treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006109	Intervention
2619	JPRN-JapicCTI-194849	Nobuyuki Yamamoto CI. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Phase II study of Platinum-Based Doublet Chemotherapy plus Atezolizumab, in completely resected, p-stage II-IIIa NSCLC patients harboring EGFR mutation. (WJOG11719L Investigator-Initiated Clinical Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194849	Intervention
2620	JPRN-UMIN000017877	Non Profit Organization North East Japan Study Group. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: First-line afatinib in patients aged 75 or older with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations; non-randomized phase II trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017877	Population
2621	JPRN-UMIN000008364	North East Japan Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Chemotherapy with EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) or chemotherapy alone in elderly patients with advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR-TKI (NEJ017). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008364	Studienstatus
2622	JPRN-UMIN000025718	North East Japan Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA and tissue during the osimertinib treatment in poor PS patients with T790M positive advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718	Intervention
2623	JPRN-UMIN000015582	North East Japan Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	Population
2624	JPRN-UMIN000017069	North East Japan Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomized phase III study comparing erlotinib plus bevacizumab to erlotinib alone in patients with previously untreated non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation (NEJ026). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017069	Population
2625	JPRN-UMIN000015612	North East Japan Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Relationship between ILD induced by EGFR-TKI and MUC4 genetic polymorphism in patients harboring EGFR mutations - NEJ022 Study, a case-control study within a cohort. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015612	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2626	JPRN-UMIN000029476	North East Japan Study Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Phase II study of combination chemotherapy of Carboplatin, Pemetrexed, Bevacizumab and Erlotinib in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR active mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029476	Intervention
2627	JPRN-UMIN000002795	North East Japan Study Group/The Tokyo. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with wild type EGFR(NEJ006/TCOG0903). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002795	Population
2628	JPRN-UMIN000002789	North East Japan Study Group/The Tokyo. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Randomized phase II study of continuous gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations (NEJ005/TCOG0902). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002789	Population
2629	JPRN-UMIN000020688	North Japan Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 study of low-dose Afatinib maintenance therapy for patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020688	Studienstatus
2630	JPRN-UMIN000001800	North Japan Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of irinotecan and tegafur gimeracil for NSCLC with EGFR mutation which resistant to EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001800	Intervention
2631	JPRN-UMIN000006340	North-East Japan Study Group. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Phase III study comparing gefitinib with gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation (NEJ009). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006340	Intervention
2632	NCT01259089	Northwestern University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Hsp90 Inhibitor AUY922 and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259089	Intervention
2633	CTRI/2017/05/008651	Not A. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: EGFR testing (A molecular test) in advanced Lung cancer in patients treated with radiation therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008651	Intervention
2634	EUCTR2015-001241-84-ES	Novartis Farmac  utica SA. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study of safety and efficacy of INC280 alone, and in combination with erlotinib, compared to chemotherapy, in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation and cMET amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001241-84-ES	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2635	EUCTR2020-003677-21-ES	Novartis Farmac  utica SA. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Study of safety and efficacy of capmatinib in combination with osimertinib compared to platinum - pemetrexed based doublet chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer harboring EGFR activating mutations and T790M negative who have progressed on prior EGFR-TKI therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003677-21-ES	Intervention
2636	CTRI/2016/09/007293	Novartis Healthcare Pvt Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007293	Intervention
2637	CTRI/2020/09/027575	Novartis Healthcare Pvt Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Study of efficacy of capmatinib in comparison with standard of care docetaxel as a second or third line therapy in participants with non-small cell lung cancers harboring MET exon 14 skipping mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027575	Intervention
2638	NCT00124280	Novartis P. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: Study Investigating the Effect of Everolimus Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00124280	Intervention
2639	NCT02468661	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468661	Population
2640	NCT01610336	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of INC280 and Gefitinib in Patients With EGFR Mutated, c-MET-amplified NSCLC Who Have Progressed After EGFRi Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610336	Intervention
2641	NCT00738387	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of ASA404 or Placebo in Combination With Docetaxel in Second-line Treatment for (Stage IIIb/IV) Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00738387	Intervention
2642	NCT01646125	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy of AUY922 vs Pemetrexed or Docetaxel in NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646125	Studienstatus
2643	NCT03529084	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase III Study of Nazartinib (EGF816) Versus Erlotinib/Gefitinib in First-line Locally Advanced / Metastatic NSCLC With EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529084	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2644	NCT03240393	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Chinese Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03240393	Population
2645	NCT04460729	Novartis P. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Capmatinib in Subjects With MET Exon 14 Skipping Mutation Positive, Advanced, NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460729	Intervention
2646	NCT02323126	Novartis P. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323126	Intervention
2647	NCT03647488	Novartis P. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of Capmatinib and Spaltalizumab Combination Therapy vs Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647488	Population
2648	NCT04926831	Novartis P. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Phase II of Neoadjuvant and Adjuvant Capmatinib in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04926831	Intervention
2649	NCT03333343	Novartis P. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333343	Intervention
2650	NCT04427072	Novartis P. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Study of Capmatinib Efficacy in Comparison With Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04427072	Studienstatus
2651	NCT02335944	Novartis P. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Study of Safety and Efficacy of EGFR-TKI EGF816 in Combination With cMET Inhibitor INC280 in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335944	Studienstatus
2652	NCT03114319	Novartis P. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Dose Finding Study of TNO155 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114319	Intervention
2653	NCT02108964	Novartis P. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108964	Intervention
2654	DRKS00007228	Novartis P. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007228	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2655	DRKS00007131	Novartis P. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Phase IB/II, Open Label, Multicenter Study of INC280 Administered Orally in Combination With Gefitinib in Adult Patients With EGFR Mutated, c-MET-amplified Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed After EGFR Inhibitor Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007131	Intervention
2656	DRKS00009567	Novartis P. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Phase II, Multicenter Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type (wt), Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009567	Intervention
2657	NCT04816214	Novartis P. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Study Evaluating Efficacy and Safety of Capmatinib in Combination With Osimertinib in Adult Subjects With Non-small Cell Lung Cancers as Second Line Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816214	Intervention
2658	NCT02414139	Novartis P. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Geometry Mono-1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414139	Population
2659	NCT04575025	Novartis P. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Special Drug Use-results Surveillance of Taveco Tablets. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575025	Intervention
2660	NCT04741789	Novartis P. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Treatment Plan CINC280A02001M to Provide Access to Capmatinib, for MET Exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04741789	Population
2661	NCT04677595	Novartis P. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Study of Capmatinib in Chinese Adult Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04677595	Population
2662	NCT04323436	Novartis P. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Study of Capmatinib and Spaltalizumab/Placebo in Advanced NSCLC Patients With MET Exon 14 Skipping Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04323436	Intervention
2663	EUCTR2019-003097-11-FR	Novartis Pharma AG. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Study of capmatinib and spaltalizumab in lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003097-11-FR	Intervention
2664	EUCTR2020-002288-69-HU	Novartis Pharma AG. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Study of efficacy and safety of capmatinib in participants with MET exon 14 skipping mutated Non Small-Cell Lung Cancer that has metastasized to the Brain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002288-69-HU	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2665	EUCTR2020-001578-31-HU	Novartis Pharma AG. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: Study of efficacy of capmatinib in comparison with standard of care docetaxel as a second or third line therapy in participants with non-small cell lung cancers harboring MET exon 14 skipping mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001578-31-HU	Intervention
2666	EUCTR2020-001578-31-NL	Novartis Pharma AG. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Study of efficacy of capmatinib in comparison with standard of care docetaxel as a second or third line therapy in participants with non-small cell lung cancers harboring MET exon 14 skipping mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001578-31-NL	Intervention
2667	EUCTR2004-003018-41-DE	Novartis Pharma Services. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Open label, non-randomized, phase 2 Study investigating the effect of RAD001 monotherapy in patients with advanced NSCLC previously treated with either chemotherapy only or with chemotherapy and EGFR inhibitor(s) - N/A. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003018-41-DE	Intervention
2668	EUCTR2012-001050-25-GB	Novartis Pharma Services. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: An open-label, randomized phase II study to evaluate the efficacy of AU922 vs pemetrexed or docetaxel in NSCLC patients with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001050-25-GB	Intervention
2669	EUCTR2014-003850-15-AT	Novartis Pharma Services. 2021 Mrz 17. WHO ICTRP: Clinical study of oral cMET inhibitor INC280 in adult patients with advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003850-15-AT	Intervention
2670	EUCTR2014-000726-37-DE	Novartis Pharma Services. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of safety and efficacy of EGF816 in combination with INC280 in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000726-37-DE	Intervention
2671	LBCTR2019121368	Novartis Pharma Services Inc.. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019121368	Population
2672	JPRN-UMIN000015949	NPO Thoracic Oncology Research Group. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A Prospective, Multi-center Phase II Trial on the Efficacy and Safety of Low-dose Erlotinib Monotherapy for Frail Patients with EGFR Mutation-positive, Non-small Cell Lung Cancer(TORG1425). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015949	Population
2673	NCT04120454	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120454	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2674	NCT04780568	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Osimertinib and Tegavivint as First-Line Therapy for the Treatment of Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780568	Population
2675	JPRN-jRCTs071180062	Okamoto I. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180062	Intervention
2676	JPRN-UMIN000004296	Okayama Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004296	Population
2677	JPRN-UMIN000002095	Okayama Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of cisplatin, docetaxel, and irinotecan, followed by gefitinib, gemcitabine and vinorelbine for patients with non-small-cell lung cancer harboring active EGFR gene mutations (OLCSG0704). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002095	Intervention
2678	JPRN-UMIN000001509	Okayama Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for relapsed patients with non-small-cell lung cancer who do not possess any active EGFR gene mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001509	Population
2679	JPRN-UMIN000009345	Okayama Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II Trial of Carboplatin plus S-1 for Previously Untreated Elderly Patients with Advanced Non-small-cell lung cancer with Wild Type Epidermal Growth Factor Receptor (OLCSG1202). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009345	Population
2680	JPRN-UMIN000015944	Okayama Lung Cancer Study Group. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation:phaseI study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	Population
2681	JPRN-UMIN000032489	Okayama University. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Biomarker study for afatinib plus bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032489	Intervention
2682	JPRN-UMIN000027432	Okayama University. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Afatinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring active EGFR mutations : an open-label, randomized, multicenter, phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027432	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2683	JPRN-C000000408	Okayama University Cancer and Thoracic Surgery. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Gefitinib monotherapy in patients with post-operative recurrent non-small-cell lung cancer with the EGFR mutation: a Phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000408	Population
2684	JPRN-UMIN000015568	Okayama University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	Studienstatus
2685	ChiCTR2000039415	Oncology Department GPHoCM. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Clinical Study of EGFR-TKI Combined with Bevacizumab in Patients with Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation and PD-L1 Positive. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039415	Population
2686	NCT00861627	Oncolytics B. 2015 Dez 14. WHO ICTRP: Phase 2 Study of REOLYSIN™ in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS or EGFR Activation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861627	Intervention
2687	JPRN-UMIN000004703	Osaka City University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Plasma and cerebrospinal fluid concentrations treated with daily dose and high dose weekly erlotinib in non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004703	Studienstatus
2688	JPRN-UMIN000027592	Osaka City University. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: Ultra-sensitive detection of the T790M mutation using droplet digital PCR and, efficacy and resistance analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors in pretreatment non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027592	Endpunkte
2689	JPRN-UMIN000020781	Osaka International Cancer Institute. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The oral administration of amino acids cystine and theanine for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020781	Studienstatus
2690	JPRN-UMIN000041480	Osaka International Cancer Institute. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Retrospective study whether influence to the effect of Osimertinib by the kind of previous EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041480	Intervention
2691	JPRN-UMIN000041474	Osaka International Cancer Institute. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: The predictive marker for detecting T790M from a patient background before treatment in stage4 NSCLC patients harboring EGFR mutation (L858R and deletion 19): HOPE-002. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041474	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2692	JPRN-UMIN000041476	Osaka International Cancer Institute. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: The relation between acquired resistance of T790M mutation after EGFR-TKI and TP53 mutation in a biopsy tissue before EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041476	Intervention
2693	JPRN-UMIN000028990	Osaka International Cancer Institute. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Analysis of response and acquired resistance to EGFR-TKI by multiple circulating tumor DNA with cancer-specific gene mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028990	Intervention
2694	JPRN-UMIN000028989	Osaka International Cancer Institute. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Prospective observational study on the key drug selection in advanced/recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028989	Studienstatus
2695	JPRN-UMIN000011472	OSAKA LCSG. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for elderly patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, 75 years-old or older, and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1303). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011472	Population
2696	JPRN-UMIN000011473	OSAKA LCSG. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, poor performance status and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1304). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011473	Population
2697	JPRN-UMIN000003712	Osaka Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and EGFR-TKI in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Failing EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003712	Studienstatus
2698	JPRN-UMIN000003808	Osaka Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and Gefitinib in Chemotherapy Naive Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutations of EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003808	Population
2699	JPRN-UMIN000015834	Osaka Lung Cancer Study Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	Population
2700	JPRN-UMIN000006762	Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Detection of EGFR and K-ras gene mutations in serum of non-small cell lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006762	Endpunkte
2701	JPRN-UMIN000012536	Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic diseases. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I study of Erlotinib	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		with Cisplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab for chemotherapy naive advanced non-squamous non small cell lung cancer harboring EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012536	
2702	JPRN-UMIN000005181	Osaka Univ.Hospital Respiratory Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I/II study of Irinotecan and Erlotinib in patients for EGFR mutation negative previously treated non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005181	Population
2703	JPRN-UMIN000023853	Osaka University GsoMRmAARD. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853	Intervention
2704	JPRN-jRCT2051210045	Osawa M. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: ONO-7475-03 : ONO-7475 Phase 1 Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210045	Intervention
2705	EUCTR2006-005905-79-GB	OSI Pharmaceuticals I. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Phase 2 Randomized Study of Tarceva™ (erlotinib) as a Single Agent or Intercalated with Combination Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who have Tumors with EGFR Protein Overexpression and/or Increased EGFR Gene Copy Numbers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005905-79-GB	Intervention
2706	EUCTR2005-001747-29-BE	OSI Pharmaceuticals LLC. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Single-agent Tarceva™ (erlotinib) Following Complete Tumor Resection and with or without Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma who have EGFR-positive Tumors - RADIANT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001747-29-BE	Intervention
2707	EUCTR2015-000307-10-NO	Oslo university hospital. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: New targeted therapy in relapsed EGFR-mutated lung cancer previously treated with EGFR-inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-NO	Intervention
2708	EUCTR2013-002049-13-FI	Oulu University Hospital. 2017 Mai 8. WHO ICTRP: Erlotinib treatment beyond progression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002049-13-FI	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2709	EUCTR2007-001264-72-GB	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Phase II Trial of Erlotinib as first line therapy in Non- Small Cell Lung Cancer over-expressing EGFR - Study of targeted Erlotinib treatment for Non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001264-72-GB	Intervention
2710	NCT04768491	Peking Union MC. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Dacomitinib Treatment Followed by 3rd Generation EGFR-TKI in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768491	Intervention
2711	NCT01382992	Peking Union Medical College Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Retrospective EGFR Mutation Status Study in Chinese NSCLC Patients Using Paired Plasma and Tissue Samples. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01382992	Intervention
2712	NCT01755923	Peking Union Medical College Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Gefitinib or Docetaxel as Second Line Therapy for Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755923	Population
2713	NCT01746277	Peking Union Medical College Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Chemotherapy Sequenced by or Combined With EGFR-TKIs for NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746277	Studienstatus
2714	NCT01749072	Peking Union Medical College Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Vinorelbine-ifosfamide Versus Gefitinib for EGFR Gene Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749072	Population
2715	NCT02803619	Peking Union Medical College Hospital. 2016 Jun 27. WHO ICTRP: A Multi-center Prospective Observational Biomarker Study on EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer Patients With Leptomeningeal Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02803619	Studienstatus
2716	NCT03050411	Peking University Third Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050411	Intervention
2717	ChiCTR1900022750	Peking University Third Hospital. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naive epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer from the perspective of long-term radiation brain damage: a case records based retrospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022750	Studienstatus
2718	NCT02407366	People's Hospital of Guangxi. 2015 Apr 13. WHO ICTRP: Icotinib With Concurrent Radiotherapy vs. Chemoradiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407366	Intervention
2719	NCT02297425	Pfizer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study For Patients With EGFRm (Epidermal Growth Factor Receptor Mutant) Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02297425	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2720	NCT00321815	Pfizer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Trial Of Erlotinib With Or Without PF-3512676 In Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00321815	Studienstatus
2721	NCT02349633	Pfizer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633	Intervention
2722	NCT04155541	Pfizer. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Special Investigation for VIZIMPRO Tablets (Secondary Data Collection Study; Safety and Efficacy of VIZIMPRO Under Japanese Medical Practice). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155541	Intervention
2723	NCT04511533	Pfizer. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Dacomitinib for Treatment of Patients in India With Metastatic Non Small Cell Lung Cancer With EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04511533	Intervention
2724	NCT04609319	Pfizer. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Real World Utilization and Outcomes With Dacomitinib First Line Treatment for EGFR Mutation-positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Among Asian Patients - A Multi Center Chart Review. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609319	Population
2725	NCT03330405	Pfizer. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330405	Studienstatus
2726	CTRI/2012/04/002589	Pfizer I. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Clinical and Epidemiological Study of EGFR Mutation and EML4-ALK. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002589	Endpunkte
2727	CTRI/2020/07/026825	Pfizer Inc. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Dacomitinib for Treatment of Patients in India With Metastatic Non Small Cell Lung Cancer With EGFR Activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026825	Intervention
2728	EUCTR2014-003443-35-IT	Pharmaceuticals AVEO. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A study of ficlatuzumab in subjects with metastatic lung cancer who will receive erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003443-35-IT	Intervention
2729	NCT00294762	Pharmaceuticals OSI. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Erlotinib (Tarceva) as a Single Agent or Intercalated With Combination Chemotherapy in Patients With EGFR Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00294762	Population
2730	DRKS00001485	Pharmaceuticals OSI. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Single-agent Tarceva γ « (Erlotinib) Following Complete Tumor Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma Who Have EGFR-positive Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00001485	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2731	JPRN-UMIN000023248	PHRF. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Investigation on the usefulness of liquid biopsy for tumor-derived circulating DNA in patients with EGFR-mutant NSCLC during and after treatment with EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023248	Studienstatus
2732	EUCTR2012-003361-18-AT	PIERRE FABRE MEDI. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Phase II trial of oral vinorelbine in a population of patients with lung cancer with an EGFR mutation, after failure to treatment with TKI in first line. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003361-18-AT	Population
2733	ACTRN12610001073099	Professor JZ. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A Pilot Study of a Steroid Sulphatase Inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001073099	Intervention
2734	NCT01215474	Provitro G. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pathomolecular Analysis of Rare EGFR Mutations in Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215474	Intervention
2735	JPRN-UMIN000038683	Public Health Research Foundation CSPfORC. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: Real-world observational study on the efficacy and safety of first-line osimertinib treatment and on post-progression patterns of care in patients with epidermal growth factor receptor activating mutation positive (EGFRm +) advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) -Reiwa-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038683	Population
2736	NCT02031601	Qilu H. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02031601	Population
2737	ChiCTR-OOC-17012099	Qilu Hospital of Shandong University. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Clinical study of Combined action of Icotinib and brain radiotherapy on EGFR-mutated non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-17012099	Intervention
2738	ChiCTR-IOR-17012098	Qilu Hospital of Shandong University. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Clinical study of combined action of the first generation of TKIs and brain radiotherapy on EGFR-mutated non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17012098	Studienstatus
2739	ChiCTR-OOC-17012107	Qilu Hospital of Shandong University. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Clinical study of combined action of gefitinib and brain radiotherapy on EGFR-mutated non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-17012107	Intervention
2740	NCT03062800	Qilu Hospital of Shandong University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Thalidomide in Treatment of Advanced NscLc (Dream-003). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03062800	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2741	NCT03381430	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Gefitinib Combine Radiotherapy as Therapy for Patients With NSCLC Harboring Sensitive Mutations of EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381430	Intervention
2742	NCT03267654	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gefitinib With Chemotherapy or Anti-angiogenesis in NSCLC Patients With Bim Deletion or Low EGFR Mutation Abundance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267654	Intervention
2743	NCT02959749	Qingdao CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959749	Intervention
2744	NCT02575560	Qingdao CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Weekly Use First-generation EGFR-TKI in the Treatment of EGFR-TKI Acquired Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575560	Studienstatus
2745	NCT04974879	Qingdao CH. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Osimertinib Combined With Bevacizumab in the Treatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04974879	Intervention
2746	NCT03743350	Rain Therapeutics i. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: NSCLC Exon 20 or HER2-activating Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743350	Intervention
2747	NCT03805841	Rain Therapeutics Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Tarloxotinib in Pts With NSCLC (EGFR Exon 20 Insertion, HER2-activating Mutations) & Other Solid Tumors With NRG1/ERBB Gene Fusions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03805841	Intervention
2748	TCTR20190904001	Ratchadapisek S. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Randomized controlled study comparing between consolidative local radiotherapy and observation after first line systemic treatments for patients with EGFR mutant metastatic non-small cell lung cancers (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190904001	Intervention
2749	NCT02169349	Rennes University Hospital. 2016 Sep 19. WHO ICTRP: Molecular Diagnosis on Circulating Tumor DNA of Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169349	Intervention
2750	JPRN-UMIN000005058	Respiratory Center AMUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring no EGFR gene mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005058	Population
2751	JPRN-UMIN000009603	Respiratory Center SUNYH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study evaluating Erlotinib/Bevacizumab therapy as a second line therapy for advanced relapsed EGFR mutation positive non-squamous NSCLC patients who received first line combination therapy including platinum and Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009603	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2752	JPRN-UMIN000025624	Respiratory Center.Asahikawa Medical University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of EGFR-TKI in elderly patients with lung cancer harboring EGFR gene mutation in liquid biopsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025624	Studienstatus
2753	JPRN-UMIN000002453	Respiratory Medicine KUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: 2nd-line Tarceva+ALIMTA for EGFR mutation negative non-small, non-squamous lung cancer (TALIMTA STUDY). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002453	Population
2754	JPRN-UMIN000024476	Respiratory Medicine KUH. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Resistant mechanisms to afatinib in non-small cell lung cancer with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024476	Studienstatus
2755	NCT03989115	Revolution Medicines I. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Dose-Escalation/Expansion of RMC-4630 and Cobimetinib in Relapsed/Refractory Solid Tumors and RMC-4630 and Osimertinib in EGFR Positive Locally Advanced/Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989115	Intervention
2756	EUCTR2010-023892-24-IT	ROCHE. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva) treatment In patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR) - TRIGGER. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023892-24-IT	Intervention
2757	EUCTR2010-024061-48-BG	Roche Bulgaria EOOD. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva $\text{T}\llcorner$) treatment in patients with locally advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor - n/a. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024061-48-BG	Intervention
2758	EUCTR2010-022509-17-PT	Roche Farmac $\text{F}\text{u}\text{t}\text{i}\text{c}\text{a}$ Qu $\text{F}\text{i}\text{m}\text{i}\text{c}\text{a}$ L. 2018 Mrz 12. WHO ICTRP: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva $\text{T}\llcorner$) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor. - MuTAR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022509-17-PT	Intervention
2759	EUCTR2008-001762-85-FR	ROCHE LTD FH. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001762-85-FR	Studienstatus
2760	EUCTR2014-001237-83-DE	ROCHE LTD FH. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: A Kadcyła (also known as trastuzumab emtansine or T-DM1) study in patients with HER2-positive lung cancer after chemotherapy treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001237-83-DE	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2761	LBCTR2020033423	ROCHE LTD FH. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A NON-INTERVENTIONAL, MULTICENTER, MULTIPLE COHORT STUDY INVESTIGATING THE OUTCOMES AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB UNDER REAL-WORLD CONDITIONS IN PATIENTS TREATED IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020033423	Studienstatus
2762	EUCTR2011-002168-26-HU	Roche Mg. 2015 Mrz 9. WHO ICTRP: A Study of first-line Tarceva treatment in Patients with Advanced lung Adenocarcinoma with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002168-26-HU	Intervention
2763	EUCTR2010-023869-21-FI	Roche O. 2013 Dez 23. WHO ICTRP: A study of erlotinib (Tarceva T) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023869-21-FI	Intervention
2764	CTRI/2013/10/004077	Roche Products India Pvt Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in India. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004077	Intervention
2765	EUCTR2010-021120-96-GB	Roche Products Limited. 2014 Jun 30. WHO ICTRP: A study to assess the incidence in the UK of a change in a protein found in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer which has advanced or spread, and to investigate the quality of life of these patients when they receive treatment with erlotinib (Tarceva T) alone as a first treatment for this stage of their disease. . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021120-96-GB	Intervention
2766	NCT00569296	Roger Williams Medical Center. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Laboratory-Treated Autologous Lymphocytes, Aldesleukin, and GM-CSF in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00569296	Intervention
2767	NCT02947386	Roswell Park Cancer Institute. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Nimotuzumab and Nivolumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947386	Intervention
2768	NCT04236102	Royal Cornwall HT. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: KEBI-Cyto Study - Use of the Biocartis Idylla. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04236102	Studienstatus
2769	NCT02759783	Royal Marsden NHS Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Conventional Care Versus Radioablation (Stereotactic Body Radiotherapy) for Extracranial Oligometastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759783	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2770	ChiCTR2000039782	Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of traditional Chinese Medicine. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Real world study of apatinib combined with gefitinib in the treatment of EGFR positive advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039782	Intervention
2771	JPRN-jRCTs071180013	Ryo T. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Afatinib translational study in patients with EGFR mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer acquired resistance to osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180013	Population
2772	JPRN-UMIN000020370	Saitama Lung Cancer Research Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 trial of the efficacy and safety of Afatinib for EGFR-TKI untreated EGFR gene mutation-Positive Elderly advanced or recurrent non-small cell lung Cancer. (APEC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020370	Population
2773	JPRN-UMIN000017750	Saitama Medical University International Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study to prove the validity of Hange-shashin-to for diarrhea by Afatinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017750	Intervention
2774	NCT01861223	Samsung Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	Intervention
2775	NCT01776684	Samsung Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776684	Studienstatus
2776	NCT01312337	Samsung Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Iressa for EGFR Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312337	Population
2777	NCT03050437	Samsung Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050437	Studienstatus
2778	NCT03257124	Samsung Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of AZD9291 in NSCLC Patients Harboring T790M Mutation Who Failed EGFR TKI and With Brain and/or LMS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257124	Intervention
2779	KCT0003459	Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: An Open label, Multicenter, Phase II Single-arm Trial of AZD9291 in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003459	Intervention
2780	KCT0003183	Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: An Open label, Multicenter, Phase II study of AZD9291 in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring T790M mutation who failed EGFR TKIs and with brain and/or leptomeningeal metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003183	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2781	KCT0003384	Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The continuation of gefitinib treatment beyond progression in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation: A phase II single arm prospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003384	Intervention
2782	NCT04563871	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of 80mg Osimertinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04563871	Intervention
2783	NCT03399669	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Continuation of Gefitinib Treatment Beyond Progression in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399669	Intervention
2784	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Uncommon EGFR AZD9291. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424759	Intervention
2785	NCT03991403	Samsung Medical Center. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGRF Mutation or ALK Translocation NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991403	Intervention
2786	KCT0005748	Samsung Medical Center. 2021 Jan 28. WHO ICTRP: A phase II study of dacomitinib in advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have non-irradiated brain metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005748	Intervention
2787	KCT0005540	Samsung Medical Center. 2021 Jun 24. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of 80 mg Osimertinib in Patients With Leptomeningeal Metastases (LM) Associated With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005540	Intervention
2788	NCT04922073	Samsung Medical Center. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Practical Usability of EGFR Mutation Detection in ctDNA From Resectable NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04922073	Population
2789	NCT02906163	SciClone P. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: First Line Bio-immunotherapy With Thymosin Alpha 1 in Patients With Sensitizing EGFR Mutation Positive Non Small Cell Lung Cancer Who Are Taking Standard of Care Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906163	Population
2790	NCT02906150	SciClone P. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: Thymosin Alpha 1 Plus Maintenance Therapy With the Standard of Care (SoC) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), EGFR Wild Type. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906150	Population
2791	EUCTR2015-005605-36-IT	SCICLONE PHARMACEUTICALS ITALY SRL. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Thymosin alpha 1 plus maintenance therapy with the Standard of Care (SoC) chemotherapy plus cisplatin (or carboplatin) in patients with metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), EGFR wild type. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005605-36-IT	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2792	NCT04358562	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gefitinib With Anlotinib in Advanced Non-squamous NSCLC Patients With Uncleared Plasma ctDNA EGFRm After First-line Treatment With Gefitinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358562	Intervention
2793	NCT04425681	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib With Bevacizumab for Leptomeningeal Metastasis From EGFR-mutation Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425681	Intervention
2794	NCT04148898	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab for EGFR- Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148898	Intervention
2795	NCT04944069	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Almonertinib With Bevacizumab for EGFR-Mutant NSCLC Patients With Leptomeningeal Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944069	Intervention
2796	JPRN-UMIN000010525	Second Division DoIMHusom. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: A phase 2 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010525	Studienstatus
2797	JPRN-UMIN000010526	Second Division DoIMHusom. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutations: A phase 2 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010526	Population
2798	JPRN-UMIN000010935	Second Division DoIMHusom. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The combination therapy of pemetrexed and continued EGFR-TKIs beyond disease progression to first-line EGFR-TKIs treatments in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a phase 2 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010935	Intervention
2799	JPRN-UMIN000030603	Second Division DoIMHusom. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Phase II trial of docetaxel plus ramucirumab combination therapy in patients with advanced EGFR gene mutation positive advanced stage non-squamous cell nonsmall cell lung cancer (HSR 1701). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030603	Intervention
2800	JPRN-jRCTs031190221	Seki N. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Hypothesis generative H2H study comparing the efficacy between afatinib and osimertinib based on the immunological biomarker in the NSCLC patients with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190221	Studienstatus
2801	KCT0003481	Seoul National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003481	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2802	KCT0003909	Seoul National University Hospital. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: Whole genomic landscape of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003909	Population
2803	KCT0005919	Seoul National University Hospital. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Phase II study of LAZertinib And pemetrexed in EGFR mUtant NSCLC patients with leptomeningeal carcinomatosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005919	Intervention
2804	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969823	Intervention
2805	NCT03414814	Seoul National University Hospital. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414814	Intervention
2806	NCT04930133	Seoul St.Mary's H. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Retrospective Multi-cohort Study of Frontline Afatinib Followed by 2nd Line Therapy Including Osimertinib, Chemotherapy or Other Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930133	Intervention
2807	NCT01697163	Severance H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01697163	Studienstatus
2808	EUCTR2012-004977-23-ES	SFJ LungCancer L. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of dacomitinib versus gefitinib in patients with Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004977-23-ES	Intervention
2809	NCT01774721	SFJ Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ARCHER1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01774721	Intervention
2810	NCT02191059	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase II Clinical Study of Intermittent High Dose of Icotinib in Combination With Docetaxel to Treat Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191059	Intervention
2811	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972333	Intervention
2812	ChiCTR-IIR-17012197	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: A phase II, open-label, randomised controlled trial of icotinib with and without metronomic oral vinorelbine as first-line therapy in patients with EGFR mutation-positive advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17012197	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2813	NCT04619563	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Trial of Anlotinib Combined With Docetaxel in EGFR Mutations Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619563	Intervention
2814	ChiCTR1900024983	Shandong CH. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: A non-interventional, single-arm, prospective clinical study for the efficacy and safety of low-dose alfaatinib combined with pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of advanced EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024983	Population
2815	ChiCTR2000031722	Shandong CH. 2020 Apr 13. WHO ICTRP: A non-interventional, single-arm, prospective clinical study for the efficacy and safety of gefitinib combined with bevacizumab and pemetrexed in first-line treatment of stage IV EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031722	Population
2816	ChiCTR2100043395	Shandong CH. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Gefitinib plus pemetrexed combined with bevacizumab or carboplatin in first-line treatment of stage IV EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043395	Population
2817	ChiCTR-IIR-16007769	Shandong Province Cancer Research Institute. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Randomized phase III trial of icotinib combined with thoracic radiotherapy vs. icotinib alone in treatment of advanced NSCLC patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16007769	Intervention
2818	NCT04517526	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib: A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517526	Intervention
2819	NCT04513301	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Sintilimab With or Without Radiotherapy in Patients With Recurrent or IV NSCLC (EGFR -, ALK -) After Failure of Platinum-based Chemotherapy: A Randomized, Open Labeled, Phase II Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513301	Intervention
2820	NCT04519983	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of SRT as Salvage Therapy in Patients With Brain Oligo-progression of EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer After Failure of the Third-generation EGFR-TKIs: A Multicenter, Open Label, Phase II Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519983	Intervention
2821	NCT02338011	Shanghai CH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparator-Controlled Study for EGFR(+) Patients With Multiple BMs From NSCLC (BROKE) (EGFR-epidermal Growth Factor Receptor;BM-brain Metastases). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338011	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2822	NCT01297101	Shanghai CH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluating Efficacy and Safety of Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01297101	Population
2823	ChiCTR2000036939	Shanghai CH. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: An Open Label, Multicenter, Phase II Study of Dacomitinib for EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Brain Metastase. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036939	Intervention
2824	NCT03309462	Shanghai CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309462	Intervention
2825	NCT04504071	Shanghai CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dacomitinib in Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04504071	Intervention
2826	NCT04197076	Shanghai CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Stages IIIA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04197076	Population
2827	NCT04382300	Shanghai CH. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Pyrotinib Plus Thalidomide in Advanced NSCLC Patients Harboring HER2 Exon 20 Insertions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382300	Intervention
2828	NCT04770688	Shanghai CH. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770688	Intervention
2829	ChiCTR2000040815	Shanghai CH. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A multicenter, open, dose-increasing Phase I clinical study of YZJ-0318 maleate tablets in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with positive epidermal growth factor receptor T790M mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040815	Intervention
2830	NCT04870190	Shanghai CH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04870190	Intervention
2831	NCT04882345	Shanghai CH. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882345	Intervention
2832	NCT04895930	Shanghai CH. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Furmonertinib Combined With Anlotinib as the First-line Treatment in Patients With EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895930	Population
2833	NCT04405674	Shanghai CH. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Patients With TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04405674	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2834	ChiCTR2000035684	Shanghai Chest Hospital SJTU. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: An exploratory study on the efficacy, predictive markers and resistance mechanisms of Tislelizumab (anti-PD-1 antibody) combined with chemotherapy in the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer patients with EGFR-sensitive mutations and previous EGFR-TKI treatment failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035684	Intervention
2835	NCT04976647	Shanghai HB. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase II Study of HLX07 (Anti-EGFR Antibody) In Combination With HLX10 (Anti-PD-1 Antibody) With or Without Chemotherapy Versus HLX10 With Chemotherapy in First Line Recurrent or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976647	Population
2836	NCT04338243	Shanghai HP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glumetinib Combined With Osimertinib in the Treatment of Relapsed and Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed to Receive EGFR Inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338243	Intervention
2837	NCT04448379	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Afatinib (or Osimertinib) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448379	Intervention
2838	NCT03513666	Shanghai Junshi Bioscience Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Toripalimab+ Pemetrexed Plus Carboplatin in Patients With EGFR-mutation Positive and T790M Negative After Progression on EGFR-TKI Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513666	Intervention
2839	NCT03924050	Shanghai Junshi Bioscience Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Toripalimab Plus Pemetrexed+Platinus in Advanced Non-small-cell Lungcancer Patients Previsouly Treated EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924050	Intervention
2840	NCT04838548	Shanghai Miracogen Inc.. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MRG003 in Patients With EGFR-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04838548	Intervention
2841	ChiCTR-DCD-15006040	Shanghai PH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Monitoring of circulating tumor cell (CTC) in the peripheral blood of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DCD-15006040	Endpunkte
2842	ChiCTR1800018087	Shanghai PH. 2018 Sep 3. WHO ICTRP: The Study and Clinical Efficacy Evaluation of Yiqi Jiedu Tongluo Decoction combined with EGFR-TKI Delays Targeted Drug Resistance in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018087	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2843	ChiCTR1800019835	Shanghai PH. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: EGFR-TKIs plus anti-angiogenesis therapy in non-small cell lung cancer with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019835	Studienstatus
2844	ChiCTR1800019891	Shanghai PH. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Prediction of EGFR Mutation Status in Non-small-cell Lung Carcinoma with Computed Tomography using Deep Learning Technique. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019891	Intervention
2845	ChiCTR1900028226	Shanghai PH. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Adjuvant targeted therapy for high-risk stage I NSCLC with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028226	Studienstatus
2846	ChiCTR2000032326	Shanghai PH. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Exploratory clinical study for SZMD4-mal capsule in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC (non-resistant rare EGFR mutations only, including L861Q, G719X, and/or S768I). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032326	Intervention
2847	ChiCTR2000032288	Shanghai PH. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: PD-1 antibody plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with PD-L1 negative and EGFR/ALK wild-type advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer : an open-label, randomised, multicentre phase 3 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032288	Population
2848	ChiCTR2000036594	Shanghai PH. 2020 Sep 14. WHO ICTRP: Phase II prospective, multi-center, multi-arm umbrella clinical study on the effectiveness of preoperative neoadjuvant therapy (targeted therapy/immunotherapy combined chemotherapy) based on drug targets for stage III non-small cell lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036594	Intervention
2849	NCT02859077	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Aug 15. WHO ICTRP: EGFR-TKI With Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859077	Studienstatus
2850	NCT03002844	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: EGFR-TKI With/Without Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002844	Studienstatus
2851	NCT03764917	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: NGS Combined With RNAseq on Tumor Immune Escape in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03764917	Population
2852	NCT04772287	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Adjuvant Toripalimab Plus Chemotherapy for EGFR/ALK Mutation Negative Stage II-IIIB(N2) NSCLC (LungMate-008). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04772287	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2853	ChiCTR-DDD-16009853	Shanghai Pulmonary Hospital TUSoM. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Saliva-based EGFR mutation detection in non small cell lung cancer patients using EFIRM Technology. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-16009853	Intervention
2854	ChiCTR1800019868	Shanghai Pulmonary Hospital TUSoM. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Saliva-based EGFR mutation detection in non-small cell lung cancer patients using NGS Technology. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019868	Intervention
2855	ChiCTR-IOR-16009623	Shanghai Pulmonary Hospital TUSoM. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Adjuvant targeted therapy in stage I MPA Lung Cancer with EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16009623	Population
2856	ChiCTR1900023837	Shanxi Provincial CH. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: The study for apatinib combined with egfr-tyki in the treatment of non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023837	Intervention
2857	ChiCTR-OIN-17012051	Shanxi TH. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Clinical study of Apatinib Combination with EGFR-TKIs in Patients with Non-small cell lung cancer(NSCLC) who Developed Acquired Resistance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-17012051	Intervention
2858	ChiCTR2000038960	Shanxi TH. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A real-world study of apatinib combined with gefitinib in the treatment of EGFR-positive advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038960	Intervention
2859	ChiCTR2000041118	Shanxi TH. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Clinical study of Camrelizumab combined with apatinib in the treatment of EGFR-TKI resistance in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041118	Intervention
2860	ChiCTR-INR-16010262	Shaoxing PH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Icotinib concurrent thoracic radiotherapy treat for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with an activating EGFR gene mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16010262	Intervention
2861	ChiCTR1900027769	Shaoxing PH. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Clinical observation of Whole-brain radiotherapy combined with amlotinib for brain metastasis from EGFR wild-type NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027769	Population
2862	NCT03428022	Shenzhen PH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Apatinib Combined With EGFR-TKI for Advanced Slow-progressed EGFR-TKI Resistant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428022	Intervention
2863	NCT03656393	Shenzhen PH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: To Evaluate the Efficacy and Safety of Gefitinib in Adjuvant Chemotherapy for Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656393	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2864	JPRN-UMIN000021160	Shimane University Faculty of Medicine. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: A pharmacokinetics study of edoxaban in non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation combined with venous thromboembolism. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021160	Intervention
2865	JPRN-UMIN000012056	Shimane university hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012056	Studienstatus
2866	JPRN-UMIN000018233	Shimane university hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 study of Nab-Paclitaxel for patients with previously treated EGFR wild-type non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018233	Population
2867	JPRN-UMIN000016507	Shizuoka Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib plus bevacizumab in patients with performance status 2 to 3 and EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016507	Intervention
2868	JPRN-UMIN000021860	Shizuoka Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Exploratory study on detecting EGFR mutation including T790M with blood samples. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021860	Intervention
2869	JPRN-UMIN000022252	Shizuoka Cancer Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of low-dose afatinib for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation (based on TDM). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022252	Studienstatus
2870	JPRN-UMIN000002861	Shizuoka General Hospital Respiratory center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib for patients with pretreated non-small cell lung cancer with brain metastasis and sensitive EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002861	Studienstatus
2871	JPRN-UMIN000042663	Showa University. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A prospective study of relationship between osimertinib-induced QT prolongation and pharmacokinetics, pharmacogenetics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042663	Intervention
2872	ChiCTR1900024318	Shulan H. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Clinical study of anlotinib combined with octatinib in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer with 1st generation and 2nd generation EGFR-TKI resistance with T790M mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024318	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2873	NCT05020457	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Phase II/III Study of SI-B001 in Combination With Osimertinib in the Treatment of EGFR/ALK WT Recurrent and Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020457	Population
2874	NCT01623102	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Cisplatin and Gemcitabine With or Without Bevacizumab in EGFR Wild-type Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623102	Population
2875	NCT03153358	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Icotinib Combined With SBRT for Patients With Metastatic Non-squamous NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153358	Intervention
2876	NCT03389256	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Apatinib in the Treatment of Patients With EGFR T790M-Negative NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389256	Studienstatus
2877	NCT03703596	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Versus Docetaxel as the Second-line Treatment in EGFR Wild Type Patients With Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703596	Population
2878	NCT03706287	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Anlotinib Plus Platinum Plus Pemetrexed in T790M-negative NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706287	Intervention
2879	NCT02893332	Sichuan Provincial PH. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Newly Diagnosed Advanced Staged Lung Adenocarcinoma (Sindas). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893332	Population
2880	NCT02299765	Sichuan University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Intercalating and Maintenance Gefitinib in Combination With Chemotherapy for Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299765	Intervention
2881	NCT00899756	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in the Blood of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899756	Studienstatus
2882	NCT02206763	Sierra Oncology I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Erlotinib and Mometinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206763	Intervention
2883	NCT04622072	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: XZP-5809-TT1 Tablets in Patients With T790M Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622072	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2884	NCT03808701	Sinocelltech Ltd.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of SCT200 in Patients With Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808701	Intervention
2885	NCT02824952	Soroka University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824952	Intervention
2886	NCT02736513	Soroka University Medical Center. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736513	Intervention
2887	EUCTR2010-021092-89-IT	SOUTHERN ITALY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. 2012 Dez 10. WHO ICTRP: Cisplatin and Alimta with panitumumab for Advanced non-squamous Lung cAncer (CABALA Trial): a SICOG multicenter, phase II trial - CABALA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021092-89-IT	Intervention
2888	NCT02438722	Southwest Oncology Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: S1403, Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438722	Population
2889	NCT00503971	Spanish Lung Cancer Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase I/II of Oral Vorinostat Combination With Erlotinib in NSCLC Patients With EGFR Mutations With DP After Erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00503971	Intervention
2890	NCT00446225	Spanish Lung Cancer Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase III Study (Tarceva- τ) vs Chemotherapy to Treat Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Mutations in the TK Domain of EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00446225	Population
2891	NCT01513174	Spanish Lung Cancer Group. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study With Gefitinib in Combination With Olaparib (AZD2281) Versus Gefitinib Alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01513174	Intervention
2892	NCT00883480	Spanish Lung Cancer Group. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Individualized Treatment Based on Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Level of BRCA1 Expression in Advanced Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00883480	Studienstatus
2893	EUCTR2018-001868-36-FR	Spectrum Pharmaceuticals I. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A Study of Pozitotinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer that has tested positive for Presence of EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation cells. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001868-36-FR	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2894	EUCTR2018-001868-36-NL	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Study of Poziotinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer that has tested positive for Presence of EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation cells. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001868-36-NL	Intervention
2895	NCT03744715	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study to Allow Continued Dosing and/or Follow-up of Patients Who Have Had Previous Exposure to Poziotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744715	Intervention
2896	NCT03318939	Spectrum Pharmaceuticals I. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Phase 2 Study of Poziotinib in Patients With NSCLC Having EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03318939	Intervention
2897	NCT01137162	Stanford University. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Clinical and Pathologic Studies of Patients Undergoing Treatment With EGFR Inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137162	Studienstatus
2898	EUCTR2018-004798-29-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004798-29-NL	Intervention
2899	EUCTR2018-001521-97-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Afatinib in combination with cetuximab in EGFR exon 20 insertion positive non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001521-97-NL	Intervention
2900	EUCTR2018-004854-12-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Investigation of the blood levels at a reduced dose of erlotinib with the addition of ritonavir compared to the normal dose of erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004854-12-NL	Intervention
2901	EUCTR2018-002885-38-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leuewenhoek Ziekenhuis. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Combination treatment with trastuzumab-emtansine and osimertinib to treat patients with advanced EGFR mutated non small cell lung cancer with HER2 tumor expression after progressive disease during EGFR targeted therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002885-38-NL	Intervention
2902	EUCTR2013-004303-39-NL	Stichting Ns. 2017 Mai 8. WHO ICTRP: Study with erlotinib compared to intercalated erlotinib with cisplatinum pemetrexed for advanced lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004303-39-NL	Population
2903	NTR4410	Stichting Ns. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Erlotinib and chemotherapy for advanced lung cancer. The NVALT-17 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4410	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2904	JPRN-jRCT2031200409	Sugimoto T. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Protocol Number; CINC280AJP01. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200409	Intervention
2905	NCT02729298	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: First-in-human Study of Oral TP-0903 (a Novel Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729298	Intervention
2906	NCT02139579	Sun Yat-sen University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139579	Intervention
2907	NCT02066038	Sun Yat-sen University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in ?b/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02066038	Population
2908	NCT01528488	Sun Yat-sen University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Prophylactic EVOZAC γ « Calming Skin Spray for EGFR-TKIs Associated Rash Eruption in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01528488	Intervention
2909	NCT01955421	Sun Yat-sen University. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Erlotinib 100mg qd Versus Gefitinib 250mg qd for EGFR Mutant Nsclc. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955421	Studienstatus
2910	NCT02631460	Sun Yat-sen University. 2015 Dez 28. WHO ICTRP: S1 vs.Pemetrexed Plus Carboplatin in Patients With EGFR Wild Type Stage IIIB or IV Nonsquamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631460	Population
2911	NCT02618590	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: A Retrospective Study About Treatment Strategy After First/Second Line EGFR-TKI Failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02618590	Studienstatus
2912	NCT02738593	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 25. WHO ICTRP: Detection Cell Free DNA in Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738593	Intervention
2913	NCT02824458	Sun Yat-sen University. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A Study of Gefitinib With or Without Apatinib in Patients With Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824458	Intervention
2914	NCT02274337	Sun Yat-sen University. 2016 Dez 5. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02274337	Intervention
2915	NCT03203590	Sun Yat-sen University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Clinical Trial of Neoadjuvant Targeted Treatment to NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03203590	Population
2916	NCT02714010	Sun Yat-sen University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: EGFR-TKI Concurrent With/Without WBRT in Brain Metastasis From NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02714010	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2917	NCT01951469	Sun Yat-sen University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Gefitinib With or Without Pemetrexed/Cisplatin in Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951469	Intervention
2918	NCT01951482	Sun Yat-sen University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pemetrexed/Cisplatin With or Without Bevacizumab in Brain Metastases From Non Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951482	Intervention
2919	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Retrospective Pharmacogenomics Research of EGFR-TKIs, Gefitinib and Erlotinib, in NSCLC Patients Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994057	Studienstatus
2920	NCT03164694	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: APatinib Plus Chemotherapy vErsus Chemotherapy As First-line Treatment for Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164694	Population
2921	NCT04028778	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gefitinib in Combination With Anlotinib or Placebo in Previously Untreated EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04028778	Population
2922	NCT01996098	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Icotinib Following Chemotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Stage IIA-III A NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01996098	Population
2923	NCT02556593	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IMRT Combined With Erlotinib for EGFR Wild Type Non-small Cell Lung Cancer With 4-10 Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556593	Population
2924	NCT03151161	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intermittent and Maintenance of Icotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin Compared With Icotinib Single Drug in ?b/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151161	Intervention
2925	NCT02347839	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: NEoadjuvant Gefitinib followed by Surgery and gefiTinib In unresectAble sTage III NSCLC With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347839	Intervention
2926	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460275	Population
2927	NCT04397926	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I Study of Individualized Neoantigen Peptides in the Treatment of EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397926	Intervention
2928	NCT04153799	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of CXCR5 Modified EGFE Chimeric Antigen Receptor Autologous T Cells in EGFR- Positive Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153799	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2929	NCT04785729	Sun Yat-sen University. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Almonertinib Combined With Pyrotinib in the Treatment of Advanced NSCLC Patients With HER-2 Amplification/Mutation After EGFR-TKI Resistance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04785729	Intervention
2930	NCT04785742	Sun Yat-sen University. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Almonertinib for Advanced NSCLC Patients With Rare Mutations in EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04785742	Intervention
2931	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829019	Intervention
2932	NCT02646020	Sun Yat-sen University. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Aprepitant vs. Desloratadine in EGFR-TKIs Related Pruritus Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646020	Intervention
2933	NCT02264210	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Icotinib for Completed Resected IB NSCLC With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264210	Intervention
2934	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011487	Population
2935	NCT03758287	Sunshine Lake Pharma Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ningetinib (CT053PTSA) Plus Gefitinib in Stage IIIB or IV NSCLC Patients With EGFR Mutation and T790M Negative. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758287	Intervention
2936	NCT04992858	Sunshine Lake Pharma Co. L. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Ningetinib in Advanced NSCLC Skipping Mutations With MET Exon 14 Skipping Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04992858	Population
2937	JPRN-jRCTs031180404	Suzuki K. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: PIT-3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180404	Population
2938	NCT01116219	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bevacizumab, Pemetrexed Disodium, and Cisplatin or Erlotinib Hydrochloride and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. A Multicenter Phase II Trial Including Biopsy at Progression (BIO-PRO Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116219	Intervention
2939	NCT02924233	Symphogen A. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Sym004 in Combination With Nivolumab Versus Nivolumab Monotherapy in EGFR-amplified Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924233	Studienstatus
2940	NCT04982926	Taiho Oncology I. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: A Study of TAS2940 in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04982926	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2941	NCT01579630	Taipei Veterans General Hospital T. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Genius Study Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-line Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579630	Population
2942	NCT02740894	Taipei Veterans General Hospital T. 2016 Apr 25. WHO ICTRP: Can Epidermal Growth Factor Receptor Improve the Postoperative Survivorship for Inoperable Non-small Cell Lung Cancer With Spinal Metastasis ?. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740894	Intervention
2943	NCT02967497	Taipei Veterans General Hospital T. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Clinical Study of YQ1 Plus Cisplatin-based Chemotherapy in Advanced NSCLC EGFR Wild Type. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02967497	Population
2944	ChiCTR2100042664	Taizhou First PH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: An open, single-arm clinical study of Bevacizumab with Osiminib in patients with EGFR-positive advanced Nonsquamous non-small cell lung cancer:. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042664	Intervention
2945	JPRN-jRCTs041180055	Takahashi T. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Phase II study of low-dose afatinib for elderly NSCLC patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180055	Studienstatus
2946	JPRN-jRCTs041190027	Takahashi T. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A phase 2 study of afatinib for NSCLC with uncommon EGFR mutation detected by NGS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190027	Studienstatus
2947	NCT04576208	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Impact of Management Strategies on Gastrointestinal-Related Adverse Events in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion Mutations Receiving TAK-788. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04576208	Intervention
2948	NCT04844073	Takeda. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Dose Escalation and Expansion Study of MVC-101 in Patients With Advanced Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844073	Intervention
2949	JPRN-JapicCTI-195000	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A Study of TAK-788 in Adults With Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195000	Intervention
2950	JPRN-jRCTs031180051	Tamiya A. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Prospective observational study for Treatment resistance related gene screening using plasma circulating tumor DNA in the third generation EGFR-TKI Osimertinib therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180051	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2951	JPRN-jRCTs031180175	TANAKA H. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: ACHILLES study/TORG1834. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180175	Population
2952	CTRI/2016/08/007149	Tata Memorial Centre. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to compare survival with Oral TKI against Oral TKI and intravenous chemotherapy in advanced lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007149	Intervention
2953	CTRI/2018/04/013399	Tata MH. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to compare Gefitinib & bevacizumab with gefitinib alone in lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013399	Intervention
2954	CTRI/2018/05/013694	Tata MH. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to compare Gefitinib (Oral tablet) with gefitinib plus chemotherapy in Mutation positive lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013694	Intervention
2955	CTRI/2014/08/004846	Tata MH. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to compare Skin toxicity with Erlotinib Vs Gefitinib in Lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004846	Studienstatus
2956	JPRN-UMIN000015830	Teikyo university school of medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Circulating tumor cells for EGFR-TKI resistance in NSCLC patients; prospective, multicenter study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015830	Intervention
2957	ChiCTR-DDD-16009542	th People's Hospital SJTUSoM. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Clinical application of dynamic monitoring EGFR acquired resistance mutations in circulating tumor cells (CTCs) of patients with non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-16009542	Intervention
2958	ChiCTR-IIR-17012741	The Affiliated Hospital Guangdong Medical University. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Phase II Study of Apatinib Combined with Icotinib Versus Icotinib alone as First-Line Chemotherapy for Patients of Advanced Stage of non squamous NSCLC with EGFR gene mutation (GASTO-1031). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17012741	Population
2959	KCT0003324	The Catholic University of Korea SSM;#39;s Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The Effect of EGFR TKI Treatment Based on Liquid Biopsy Panel Screening in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003324	Intervention
2960	KCT0006207	The Catholic University of Korea SSMH. 2021 Jun 24. WHO ICTRP: Phase II Trial of Lazertinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Asymptomatic or Mild Symptomatic Brain Metastases After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006207	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2961	ChiCTR2000035140	The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: An exploratory clinical study, to evaluate the efficacy of three generations of TKI inhibitors combined with anlotinib by 18F-FDG PET/CT dynamic imaging as First-Line Treatment in patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035140	Population
2962	ChiCTR2000039514	The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: An exploratory clinical study of PD-1 inhibitor combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation positive and T790M negative after failure of TKI combined with antiangiogenic drugs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039514	Intervention
2963	ChiCTR2100043900	The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Clinical study of third-generation EGFR TKI in the treatment of non-dominant advanced non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043900	Intervention
2964	ChiCTR2000039246	The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A real world study of apatinib combined with gefitinib in the treatment of EGFR-positive advanced non-squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039246	Intervention
2965	ChiCTR1900028669	The First Affiliated Hospital of China Medical University. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Local Minimally Invasive and Interventional Treatment in Patients with Advanced and Metastatic NSCLC with EGFR-sensitive Mutations:A Prospective Multicenter Clinical Observational Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028669	Studienstatus
2966	ChiCTR-TRC-14004885	The First affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Intercalated combination of chemotherapy and icotinib followed by icotinib maintenance compared with chemotherapy followed by icotinib maintenance in EGFR mutant patients with advanced Non-Small-Cell. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004885	Intervention
2967	ChiCTR2100043426	The First affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, open-label, phase III clinical trial of Icotinib plus pemetrexed-cisplatin versus pemetrexed-cisplatin as postoperative adjuvant treatment in stage III (N1-N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-sensitive mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043426	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2968	NCT02140333	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib 100mg or 150mg in Treating EGFR Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02140333	Population
2969	NCT04455594	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Almonertinib Vs. Erlotinib/Chemotherapy for Neo-adjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04455594	Studienstatus
2970	NCT04830826	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Real-world Study of Adjuvant Therapy in Early Stage NSCLC With EGFR Mutation-Positive in China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04830826	Population
2971	ChiCTR2000033677	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Almonertinib vs. Erlotinib / Chemotherapy for Neo-Adjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutated NSCLC: a Multicenter, Open-Label, Phase II Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033677	Population
2972	ChiCTR2000029524	The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Efficacy and safety of topical Xiaozhenzhiyang in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-associated rash: a multiple center, randomized, double blinding, placebo-controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029524	Intervention
2973	ChiCTR2100043972	The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, real world study of Almonertinib on the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with Uncommon EGFR Mutations in Late Permian coal area of eastern Yunnan Province and Western of Guizhou Province. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043972	Population
2974	ChiCTR1800018222	The First Affiliated Hospital of Medical University Of Anhui. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, parallel controlled, exploratory clinical trial for anlotinib hydrochloride plus docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in the treatment of T790M negative-mutation non-small cell lung cancer with EGFR-TKI failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018222	Intervention
2975	NCT03766490	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR TKIs in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766490	Intervention
2976	ChiCTR-OPC-16009894	The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Exploratory clinical study of apatinib mesylate tablets in the treatment of EGFR negative patients with non squamous non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16009894	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2977	ChiCTR2100044011	The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Observational clinical study of anlotinib hydrochloride combined with gefitinib in first-line treatment of EGFR-sensitive mutations in advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044011	Population
2978	ChiCTR1800019856	The First Hospital Affiliate to AMU (Southwest Hospital). 2018 Dez 4. WHO ICTRP: The efficacy and safety of EGFR TKIs combined with bevacizumab or radiotherapy in EGFR mutant NSCLC patients after assessing disease stability. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019856	Intervention
2979	ChiCTR-DDD-17012443	The First People's Hospital of Chenzhou. 2017 Sep 4. WHO ICTRP: Applications of ctDNA enrichment combined sanger sequencing technology and ctBEST technology in early screening of Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-17012443	Intervention
2980	ChiCTR2000038244	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2020 Dez 7. WHO ICTRP: Efficacy of targeted therapy combined chemotherapy in advanced EGFR positive NSCLC patients with concurrent driver gene mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038244	Intervention
2981	NCT04552613	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Targeted Therapy Combined Chemotherapy in Advanced EGFR Positive NSCLC Patients With Concurrent Driver Gene Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552613	Population
2982	JPRN-UMIN000026669	The Japan-Multinational Trial Organization. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib for Advanced NSCLC with Malignant Pleural Effusion Harboring EGFR T790M mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026669	Intervention
2983	JPRN-UMIN000007765	The Japan-Multinational Trial Organization(. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A randomized phase II trial of docetaxel or pemetrexed with or without gefitinib in elderly advanced non-small cell lung cancer patients harboring activating EGFR mutation after failure of the therapy as first-line treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007765	Population
2984	NCT02775006	The Netherlands Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib-docetaxel in Patients With Relapsed EGFR Wild Type, ALK Negative Non Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006	Population
2985	NCT03727724	The Netherlands Cancer Institute. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Afatinib and Cetuximab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion Positive Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727724	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2986	NCT03784599	The Netherlands Cancer Institute. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: T-DM1 and Osimertinib Combination Treatment to Target HER2 Bypass Track Resistance in EGFR Mutation Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784599	Intervention
2987	NCT04148066	The Netherlands Cancer Institute. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: ctDNA Guided Treatment of Early Resistance to Targeted Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148066	Intervention
2988	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737382	Intervention
2989	NCT04648189	The Netherlands Cancer Institute. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Cetuxibab to Reduce Circulating Tumor Cells in Early Stage NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04648189	Intervention
2990	ChiCTR1900025626	The People's Hospital of Yueyang. 2019 Sep 9. WHO ICTRP: Phase II Clinical Study for Stereotactic Radiosurgery Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Brain Metastases with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer of Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025626	Intervention
2991	ChiCTR1900027220	The PLA Navy Anqing Hospital. 2019 Nov 11. WHO ICTRP: Prospective, single-center, observational clinical study for Camrelizumab in the second-line treatment of advanced EGFR and ALK wild-type non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027220	Population
2992	ChiCTR2000038991	The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Pharmacokinetic study of dacomitinib tablets in healthy subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038991	Population
2993	ChiCTR2000029062	The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A phase Ib study for efficacy and safety of Mefatinib (MET-306) for the treatment of 1st Line EGFR Mutation in Patients with advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029062	Population
2994	ChiCTR2000029060	The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A phase Ib study for efficacy and safety of Mefatinib (MET-306) in the EGFR-TKI therapy with advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029060	Intervention
2995	ChiCTR2000029059	The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A phase II trial for Mefatinib (MET-306) 60mg or 80mg in the treatment of 1st Line EGFR Mutation in Patients with advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029059	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2996	ChiCTR2000028763	The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine/ Shanghai Pulmonary Hospital. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: A Phase III Trial for Mefatinib (MET-306) Versus Gefitinib in the Treatment of 1st Line EGFR Mutation of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000028763	Population
2997	NCT02625168	The University of Hong Kong. 2015 Dez 21. WHO ICTRP: Afatinib vs Erlotinib as 2nd TKI After Failure to 1st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625168	Studienstatus
2998	NCT03647956	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647956	Intervention
2999	ACTRN12621000811808	The University of Sydney. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Addendum 17 - substudies 38-39: Tepotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000811808	Intervention
3000	JPRN-UMIN000038892	The University of Tokyo FoM. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: Cost-effectiveness analysis of EGFR T790M mutant testing after acquired resistance to 1st/2nd generation EGFR-TKI in unresectable/recurrent non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038892	Endpunkte
3001	NCT03455829	Therapeutics I. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: G1T38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455829	Intervention
3002	NCT03944265	Thomas Jefferson University. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Genetics and Shared Decision Making in Improving Care for Patients With Stage IVA-C Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944265	Intervention
3003	JPRN-UMIN000001738	Thoracic Medical Oncology NCC. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib therapy inserted by chemotherapy as first line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001738	Population
3004	JPRN-UMIN000003313	Thoracic Oncology Research Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Multicenter Phase II study of erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003313	Studienstatus
3005	JPRN-UMIN000013316	Thoracic Oncology Research Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomized phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard care +/- continuous gefitinib treatment beyond progression in patients with advanced NSCLC after 1st line treatment with gefitinib(TORG1019). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013316	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3006	JPRN-UMIN000022431	Thoracic Oncology Research Group. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Single-arm phase II study of aggressive local therapy in combination with systemic chemotherapy for stageIV non-small cell carcinoma not harboring EGFR mutation and ALK fusion gene with oligometastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022431	Intervention
3007	JPRN-JapicCTI-184146	Thoracic Oncology Research Group. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: TORG1833. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184146	Intervention
3008	JPRN-UMIN000003422	Thoracic Oncology Research Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib/S-1 combination therapy in patients with recurrent or advanced non-small lung cancer who do not possess active EGFR mutation.(TORG0913). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003422	Intervention
3009	JPRN-UMIN000027338	Thoracic Oncology Research Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A prospective, phase II trial of low-dose afatinib monotherapy for patients with EGFR, mutation-positive, non-small cell lung cancer(TORG1632). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027338	Studienstatus
3010	JPRN-UMIN000010582	Thoracic Oncology Research Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Multicenter phase II study of amrubicin plus erlotinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010582	Population
3011	JPRN-UMIN000044854	Thoracic Oncology Research Group. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A retrospective observational study of investigating the real world data of post-treatment after drug-induced lung injury by osimertinib and the safety and efficacy of EGFR-TKI re-challenge. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044854	Intervention
3012	JPRN-UMIN000010681	Thoracic Oncology Tesearch Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Multicenter randomized phase II study of cisplatin+pemetrexed+bevacizumab followed by maintenance pemetrexied with or without bevacizumab in patients chemotherapy-naive advanced non-squamous non-small cell lung cancer with wild type EGFR(TORG1321). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010681	Population
3013	ChiCTR2000032130	Thoracic surgery of Shanghai Pulmonary Hospital. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Neoadjuvant targeting therapy or immunotherapy for stage III non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032130	Studienstatus
3014	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg g. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105153	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3015	NCT02454842	Threshold P. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study for Treatment of Patients With EGFR Mutant, T790M-negative NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454842	Intervention
3016	NCT04401059	Tian X. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC:Prospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04401059	Studienstatus
3017	NCT04397432	Tian X. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC:Retrospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397432	Studienstatus
3018	ChiCTR-INR-16009867	Tianjin BH. 2019 Feb 18. WHO ICTRP: Phase I clinical research of personalized neo-antigen peptides for the treatment of lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16009867	Intervention
3019	NCT02467569	Tianjin Hemay Pharmaceutical Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Evaluating Hemay020 In Subjects With Advanced Solid Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02467569	Intervention
3020	NCT00986284	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2016 Jan 4. WHO ICTRP: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Status Based Gefitinib Neoadjuvant Therapy in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986284	Intervention
3021	NCT00973310	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2016 Jan 4. WHO ICTRP: Erlotinib Concurrent With Radiation Therapy in Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00973310	Studienstatus
3022	NCT01683175	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: Erlotinib in Post Radical Operation NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683175	Population
3023	ChiCTR-TRC-12002466	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A prospective, open-labelled, randomized, multicenter phase II study to evaluate efficacy and safety of Erlotinib vs NP chemotherapy as adjuvant therapy in post radical operation IIIA NSCLC patients with EGFR 19 or 21 exon mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002466	Studienstatus
3024	NCT01744925	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Icotinib at Different Doses in Second-line Treatment for Non-small Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01744925	Population
3025	NCT04553887	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Almonertinib as Upfront Treatment for Uncommon EGFR Mutation Harboring Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553887	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3026	NCT03992885	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Study of Combination Therapy With Ectecicicib, Pemetrexed and Platinum in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992885	Intervention
3027	NCT04063462	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 2 Study of Pyrotinib in Previously Treated Patients With NSCLC Having EGFR or ERBB2 Exon 20 Insertion Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04063462	Intervention
3028	NCT04029350	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Anlotinib Combined With Osimertinib as Second-line Treatment in Stage IIIb-IV NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04029350	Intervention
3029	NCT04646824	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Almonertinib With Chemotherapy in mEGFR NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04646824	Intervention
3030	NCT04797806	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Study of Anlotinib Combined With Icotinib as the First-line Treatment in Patients With EGFR Concomitant Mutation NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04797806	Population
3031	NCT03736837	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Study of Anlotinib Combined With Icotinib as the First-line Treatment in Patients With EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736837	Population
3032	ChiCTR1800019185	Tianjin Medical University General Hospital. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Clinical study for Apatinib plus EGFR-TKI on the slow progression of NSCLC after EGFR-TKI treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019185	Population
3033	JPRN-UMIN000032055	Toho University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: tudy on Biomarkers Using Circulating Tumor Cells When Administering Osimertinib in Patients with EGFR Mutation-positive Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032055	Intervention
3034	JPRN-UMIN000008033	Toho University Omori Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib plus Pemetrexed for Non Small Cell Lung Cancer with T790M negative previously treated with EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008033	Intervention
3035	JPRN-UMIN000005991	Toho University Omori Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Phase II study of Pemetrexed plus Carboplatin Plus Bevacizumab followed by maintenance Pemetrexed in patients with previously untreated stage III/IV or non-squamous non-small-cell and lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005991	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3036	JPRN-UMIN000016391	Tohoku University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for elderly patients with EGFR mutated advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016391	Intervention
3037	JPRN-UMIN000007817	Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Exploratory study of detection of mutated EGFR from plasma of patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007817	Studienstatus
3038	ChiCTR2000033640	Tongde Hospital of Zhejiang Province. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: Clinical efficacy and immune mechanism of yifeiyin in delaying TKI resistance in non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033640	Intervention
3039	ChiCTR1900024240	Tongji Hospital TMCHUoSAT. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: A prospective, randomized, controlled study of the efficacy and safety of Fufang Banmao Capsule for treating advanced non-small cell lung cancer after EGFR-TKI therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024240	Intervention
3040	NCT00874419	Tongji University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naive Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00874419	Population
3041	ChiCTR-RNC-13003350	Tongji University Shanghai Pulmonary Hospital. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Quantitative detection of EGFR mutation in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving EGFR-TKI therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-RNC-13003350	Endpunkte
3042	JPRN-UMIN000042975	TOPGAN group. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A multi-institutional retrospective study of dacomitinib in rechallenge setting for patients with EGFR mutation (TOPGAN2020-02). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042975	Intervention
3043	JPRN-UMIN000030939	Toshiyuki S. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Multicenter, prospective observational study to identify peripheral blood-derived epigenome markers correlated with blood trough value and adverse events of afatinib in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030939	Endpunkte
3044	NCT03497767	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497767	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3045	NCT04204473	TYK Medicines I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of TY-9591 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC) Patients With EGFR Positive Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204473	Intervention
3046	JPRN-jRCTs071190015	Uchino J. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A phase II study to evaluate prophylactic treatment of dacomitinib-induced dermatologic adverse events in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190015	Intervention
3047	JPRN-jRCTs071180007	Uchino J. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A phase II trial of osimertinib for elderly patients with advanced or postoperative recurrent non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180007	Intervention
3048	JPRN-jRCTs071180002	Uchino J. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A phase 2 study of osimertinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180002	Intervention
3049	JPRN-jRCTs071180004	Uchino J. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Osimertinib combined bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer with malignant pleural and/or pericardial effusion -phase II trial-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180004	Intervention
3050	NCT01775943	Ulsan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of EGFR TKIs in Patients With Rare EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775943	Population
3051	NCT01573702	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01573702	Intervention
3052	EUCTR2015-001477-41-PT	Unifarma - Uni -úo Internacional de Lab.Farmac -úuticos L. 2016 Jan 18. WHO ICTRP: BI 1361849 (CV9202) + afatinib compared with placebo + afatinib in first-line NSCLC harbouring common EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001477-41-PT	Population
3053	ChiCTR1900028363	Union Hospital of Tongji Medical College HUoSaT. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: A prospective, open, single-arm clinical study for the efficacy and safety of PD-1 antibody SHR-1210 in combination with apatinib mesylate for EGFR-sensitive mutations and EGFR-TKI treatment failure in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028363	Intervention
3054	NCT02595840	Universit -ñit D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Biomarker Study Accompanying the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595840	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3055	EUCTR2017-005121-21-DE	Universität Köln. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Exploring the theragnostic value of osimertinib in EGFR-mutated lung cancer (THEROS) - A multicentric phase II study in patients with TKI-resistant EGFR-mutated lung cancer exhibiting early metabolic response to osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005121-21-DE	Intervention
3056	EUCTR2019-002197-31-DE	Universität Mainz IrZkS. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: AFAMOSI: Efficacy and safety of afatinib followed by osimertinib compared to osimertinib in patients with EGFRmutated/T790M Mutation negative non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002197-31-DE	Intervention
3057	NCT04216121	Universitaire ZL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216121	Population
3058	NCT01260038	University Hospital A. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study in NSCLC: is Timely Analysis of EGFR-mutation Status Feasible in Region Antwerp, Belgium. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260038	Population
3059	NCT02069418	University Hospital A. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069418	Intervention
3060	NCT04939324	University Hospital L. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Molecular Profiling of Exosomes in Tumor-draining Vein of Early-staged Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939324	Population
3061	NCT04222335	University Hospital T. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04222335	Studienstatus
3062	NL8111	University Medical Center Groningen. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: ML41176 Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8111	Studienstatus
3063	NTR6875	University Medical Center Groningen (UMCG). 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M. The position-20 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6875	Intervention
3064	NCT02043002	University of Aarhus. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Early Changes in Positron Emissions Tomography (PET/CT) Scan as Predictors of Clinical Outcome in NSCLC Treated With EGFR Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043002	Endpunkte
3065	NCT01004731	University of Alabama at Birmingham. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFr) Antibody, Cetuximab, in Combination With Gemcitabine/Carboplatin in Patients With Stage IV Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01004731	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3066	ISRCTN38344105	University of Birmingham. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	Studienstatus
3067	NCT02364609	University of California D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	Intervention
3068	NCT04545710	University of California SD. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710	Intervention
3069	NCT03433469	University of California SF. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III A EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433469	Population
3070	NCT03516214	University of Cologne. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516214	Intervention
3071	NCT03042221	University of Colorado D. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Early Rebiopsy to Identify Biomarkers of Tumor Cell Survival Following EGFR, ALK, ROS1 or BRAF TKI Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03042221	Studienstatus
3072	JPRN-UMIN000009870	University of Occupational and Environmental Health. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Second line of Avastin and Docetaxel beyond PD by CDDP/PEM/Ava+Ava/PEM. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870	Population
3073	NCT00779389	University of Pittsburgh. 2016 Jan 25. WHO ICTRP: Comparison of Biomarker Modulation by Inhibition of EGFR and/or SRC Family. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779389	Studienstatus
3074	NCT03049618	University of Southern California. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Intervention
3075	ACTRN12617000720314	University of Sydney. 2020 Feb 10. WHO ICTRP: Phase 2 trial of alternating osimertinib with gefitinib in patients with EGFR-T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000720314	Intervention
3076	NCT03994393	University of Sydney. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Non Small Cell Lung Cancer Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994393	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3077	ACTRN12618001742268	University of Sydney. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Non small cell lung cancer trial of durvalumab and tremelimumab in advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268	Intervention
3078	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667820	Intervention
3079	NCT01728181	University of Utah. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase I/II Study of Tivozanib and Erlotinib as Initial Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Assigned by VeriStrat™ Serum Proteomic Evaluation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728181	Studienstatus
3080	NCT01998126	University of Utah. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998126	Intervention
3081	NCT04141644	University of Utah. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: PhIb Study Evaluating Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04141644	Intervention
3082	NCT02846792	University of Washington. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nivolumab and Plinabulin in Treating Patients With Stage IIIB-IV, Recurrent, or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846792	Intervention
3083	NCT01620190	University of Washington. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Previously Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620190	Intervention
3084	NCT01928160	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Pemetrexed Disodium and Carboplatin or Cisplatin With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patient With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Therapy With Erlotinib Hydrochloride or Gefitinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928160	Intervention
3085	NCT00550537	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Proteomic Profiling in Predicting Response in Patients Receiving Erlotinib for Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550537	Intervention
3086	NCT03054038	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Afatinib and Necitumumab in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054038	Intervention
3087	NCT04504916	VelosBio Inc.. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Study of VLS-101 in Patients With Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04504916	Intervention
3088	NCT03804580	Vestre Viken HT. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804580	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3089	EUCTR2018-001863-21-LT	Vestre Viken HT. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Novel treatment for people with lung cancer harbouring a specific mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-LT	Population
3090	EUCTR2018-001863-21-DK	Vestre Viken HT. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Novel treatment for people with lung cancer harbouring a specific mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-DK	Population
3091	EUCTR2012-000345-12-NL	VU Medical Center. 2012 Jun 26. WHO ICTRP: Treatment with gefitinib and fulvestrant in patients with non-small cell lungcancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000345-12-NL	Intervention
3092	NTR3603	VU Medical Center. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Hooggedoseerde, pulsatiele erlotinib na progressie op standaard dosering erlotinib bij EGFR-gemuteerde NSCLC patienten. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3603	Studienstatus
3093	NCT02226757	VU University Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226757	Intervention
3094	EUCTR2020-003025-37-NL	VU University Medical Center. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: Will the treatment with afatinib pills and osimertinib pills work longer if chemotherapy is added to them in EGFR mutated lung cancer?. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003025-37-NL	Population
3095	NCT02025218	VU University Medical Center. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Iressa Re-challenge in Advanced NSCLC EGFR-mutated Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025218	Intervention
3096	NTR3362	VU University Medical Center. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Gefitinib and fulvestrant in patients with advanced, EGFR mutated NSCLC pretreated with EGFR TKI's. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3362	Intervention
3097	NTR3360	VU University Medical Center. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Hydroxychloroquine and erlotinib in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3360	Intervention
3098	NTR3792	VUmc. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Iressa RE-challenge in advanced NSCLC EGFR mutated patients who responded to an EGFR-TKI used as first-line or previous treatment - NVALT 16. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3792	Intervention
3099	JPRN-UMIN000035628	Wakayama medical university. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: Monitoring study of genomic mutations in patients with EGFR mutation or ALK translocation using plasma DNA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035628	Intervention
3100	JPRN-UMIN000040448	Wakayama medical university. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: HISTOlogic transfoRmatIon of EGFR-mutant lung Cancer in the real-world setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040448	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3101	NCT02949843	Wake Forest University Health Sciences. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843	Studienstatus
3102	NCT02705339	Washington University School of Medicine. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: Rociletinib Genomic Landscape in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705339	Intervention
3103	NCT02491775	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Genomic Landscape. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491775	Population
3104	NCT02431169	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Genomic Landscape of EGFR Mutant NSCLC Prior to Erlotinib and at the Time of Disease Progression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431169	Studienstatus
3105	NCT02342353	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pacritinib in Patients With Endothelial Growth Factor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02342353	Intervention
3106	NCT04743505	Washington University School of Medicine. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combining APL-101 With Frontline Osimertinib in Patients With EGFR-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743505	Intervention
3107	NCT03201146	West CH. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Apatinib Combine With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201146	Population
3108	ChiCTR-ONC-09000355	West China Hospital SU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Endostatin in combination with docetaxel for patients with NSCLC who resistant to the prior EGFR-TKI agent treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-09000355	Intervention
3109	ChiCTR1800020379	West China Hospital SU. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Prediction of EGFR - TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer based on radiomics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020379	Population
3110	ChiCTR1900025245	West China Hospital SU. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: Effects of EGFR-TKI treatment on the brain structure of patients with metastatic non-small cell lung cancer: an MR-image-based dynamic analysis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025245	Endpunkte
3111	ChiCTR2000039231	West China Hospital SU. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Real world study on second-line treatment of EGFR positive non-small cell lung cancer with apatinib and gefitinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039231	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3112	ChiCTR2100044216	West China Hospital SU. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A patient with advanced non-small cell lung cancer with positive epidermal growth factor receptor (EGFR) gene sensitive mutations and brain metastases was used as a test subject to evaluate the tolerance and efficacy of ametinib combined with icotinib: single arm study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044216	Intervention
3113	JPRN-UMIN000004194	West Japan Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A randomized phase III study of continuous maintenance Bevacizumab with or without Pemetrexed after induction therapy of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer whose EGFR mutation status is not active (other than Exon 19 deletion or Exon 21 point mutation) or is not known. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004194	Intervention
3114	JPRN-UMIN000015461	West Japan Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Feasibility study on detecting EGFR T790M mutation in cell free DNA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015461	Endpunkte
3115	JPRN-C000000126	West Japan Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Immunohistochemical analysis of EGFR, HER2 and their phosphorylated status, and Insulin-like growth factor-1 receptor in tumor tissues obtained from non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000126	Endpunkte
3116	JPRN-C000000151	West Japan Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib in patients with EGFR mutation positive- advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000151	Intervention
3117	JPRN-UMIN000000539	West Japan Oncology Group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase III study of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer with EGFR mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000539	Intervention
3118	JPRN-UMIN000021133	West Japan Oncology Group. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: A randomized phase II study comparing nivolumab with the combination of carboplatin and pemetrexed for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutants non-squamous non-small cell lung cancer acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor from causes other than T790M.(WJOG8515L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021133	Intervention
3119	JPRN-UMIN000008366	West Japan Oncology Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A phase II study of gefitinib with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable, stage III Non-Small Cell Lung Cancer harboring EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008366	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3120	JPRN-UMIN000034682	West Japan Oncology Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Observational study of osimertinib for patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous EGFR-TKI therapy(WJOG8815LFS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034682	Intervention
3121	JPRN-UMIN000022077	West Japan Oncology Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Observational study on detecting EGFR T790M mutation with multiple modalities in cell free DNA from advanced non small cell lung cancer patients (WJOG8815LPS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022077	Intervention
3122	JPRN-UMIN000040474	West Japan Oncology Group. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Significance of pretreatment EGFR T790M subclones detected by droplet digital PCR on EGFR-TKI efficacy in patients with non-small cell lung cancer (PREDICT-ddPCR) - a multicenter collaborative study- (WJOG13119L). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040474	Studienstatus
3123	NCT03386929	Worldwide Innovative Networking Association. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929	Intervention
3124	NCT02250846	Wuhan Union Hospital C. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of EGFR-TKI to Asymptomatic Brain Metastases of NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250846	Studienstatus
3125	EUCTR2005-003097-19-ES	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Estudio de fase 2 de HKI-272 en sujetos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003097-19-ES	Intervention
3126	NCT03830411	Xin-Hua X. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Sintilimab Compared With Docetaxel or Pemetrexed as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830411	Population
3127	NCT03863483	Xin-Hua X. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Sintilimab or Placebo in Combination With Chemotherapy as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer With Wild-type EGFR After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03863483	Population
3128	NCT02001896	Xinjiang Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Erlotinib Intercalated With Chemotherapy Versus Erlotinib as First Line Treatment in Stage IIIB/IV NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02001896	Population
3129	NCT03461185	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anti-angiogenesis Combine With EGFR-TKI in Advanced Non-squamous Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461185	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3130	NCT02353741	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Concurrent EGFR-TKIs and Thoracic Radiation Therapy in Active EGFR Mutation for 1st Line Treatment of Stage IV NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353741	Population
3131	NCT03909334	Xiuning L. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909334	Intervention
3132	ChiCTR2000032720	Ya'an PH. 2020 Mai 11. WHO ICTRP: Clinical study of gefitinib monotherapy versus gefitinib combined with bevacizumab for advanced NSCLC with positive EGFR 21L858R mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032720	Intervention
3133	JPRN-jRCTs031180232	Yamamoto N. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Clinical pharmacology of osimertinib in patients with impaired renal function and low body weight. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180232	Intervention
3134	NCT02620657	ying c. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluate EGFR Mutation Status and Impact Factors in North China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620657	Endpunkte
3135	ACTRN12610000560099	YM BioSciences Inc.. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A Study of Nimotuzumab in Combination With Radiation Therapy in Patients With Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000560099	Intervention
3136	JPRN-UMIN000024198	Yokohama City University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Frequency of T790M Mutation on Circulating Tumor DNA in EGFR-mutated NSCLC Patients With acquired resistance to irreversible EGFR-TKI :a prospective observational study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024198	Intervention
3137	JPRN-UMIN000041252	Yokohama City University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: The incidence of resistant mechanism among epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients after disease progression of prior treatments. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041252	Endpunkte
3138	NCT01498562	Yonsei University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase II Study of Gefitinib Plus Nimotuzumab Versus Gefitinib in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498562	Intervention
3139	NCT02795884	Yonsei University. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Adjuvant Erlotinib Intercalating Chemotherapy or Adjuvant Chemotherapy Alone in NSCLC With Common EGFR Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795884	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3140	NCT03381066	Yonsei University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase III, Randomized, Multi-center Study to Determine the Efficacy of the Intercalating Combination Treatment of Chemotherapy and Gefitinib or Chemotherapy as Adjuvant Treatment in NSCLC With Common EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381066	Population
3141	NCT04816838	Yonsei University. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Window of Opportunity Study for Investigating Drug Tolerant Persister (DTP) to Neoadjuvant Osimertinib in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816838	Population
3142	KCT0005588	Yonsei University Health System SH. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: A Clinical trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed, in EGFR mutant non-small cell lung carcinoma with acquired resistance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005588	Intervention
3143	KCT0003069	Yonsei University Health System SH. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A phase III, randomized, multi-center study to determine the efficacy of the intercalating combination treatment of chemotherapy and gefitinib or chemotherapy as adjuvant treatment in NSCLC with common EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003069	Population
3144	KCT0005853	Yonsei University Health System SH. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A window of opportunity study for investigating drug tolerant persister (DTP) to neoadjuvant osimertinib in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005853	Intervention
3145	JPRN-jRCTs031200021	Yoshioka H. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: YAMATO study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200021	Intervention
3146	NCT04952168	Yuan C. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Combination of Almonertinib and Concurrent Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04952168	Intervention
3147	NCT02815007	Yuankai S. 2016 Jul 4. WHO ICTRP: Chidamide With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815007	Intervention
3148	ChiCTR1900026748	Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A randomized controlled, double-blind study of Chinese medicine combined with EGFR-TKI in the treatment of stage IV EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026748	Studienstatus
3149	ChiCTR2000035903	Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine SUoTCM. 2020 Aug 24. WHO ICTRP: Yiqi Yangyin Jiedu decoction combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutation after TKI resistance: a randomized controlled double-blind study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035903	Studienstatus

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3150	EUCTR2019-004814-32-HU	Yuhan Corporation. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A study to test the efficacy and safety of Lazertinib in the treatment of patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004814-32-HU	Intervention
3151	EUCTR2019-004814-32-GR	Yuhan Corporation. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A study to test the efficacy and safety of Lazertinib in the treatment of patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004814-32-GR	Intervention
3152	NCT04829422	Yuhan Corporation. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Early Access Program of Lazertinib in Republic of Korea. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829422	Intervention
3153	NCT03046992	Yuhan Corporation. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Clinical Trial of YH25448 in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046992	Intervention
3154	NCT04248829	Yuhan Corporation. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Clinical Trial of YH25448(Lazertinib) as the First-line Treatment in Patients With EGFR Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC (LASER301). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04248829	Population
3155	ChiCTR1800015196	Yunnan CH. 2018 Mrz 19. WHO ICTRP: The prospective and open phase II clinical trial of whole brain radiotherapy combined with anti-angiogenesis therapy for wild-type EGFR non-squamous NSCLC with multiple brain metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015196	Population
3156	NCT03008109	Zaiwen F. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Endostar Plus EGFR-TKI(Epidermal Growth Factor ReceptorÔÇöTyrosine-Kinase Inhibitor) as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03008109	Studienstatus
3157	NCT03446417	Zeno Pharmaceuticals I. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: A Study of ZN-e4 in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446417	Intervention
3158	NCT02804217	Zhejiang CH. 2016 Jun 27. WHO ICTRP: Acquired Resistant Mechanism of the First-generation EGFR TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804217	Endpunkte
3159	ChiCTR-OPC-17013162	Zhejiang CH. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Phase II multi-center trial of Apatinib combined with EGFR-TKIs therapy in slow progress and T790M of advanced non-small cell lung cancer after treatment with first-generation EGFR-TKIs. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-17013162	Intervention
3160	NCT04808752	Zhejiang CH. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Almonertinib as First-line Treatment in Patients With EGFR Mutations Positive in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04808752	Population
3161	NCT01998061	Zhejiang University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Continuation of TKI With or Without Chemotherapy Beyond Gradual Progression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998061	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3162	NCT02375022	Zhejiang University. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: Rh-Endostatin in Combination With Icotinib for Advanced NSCLC With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02375022	Intervention
3163	ChiCTR2000031411	Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University. 2020 Apr 6. WHO ICTRP: A clinical trial of fecal bacteria transplantation combined with pembrolizumab, pemetrexed and carboplatin as a first-line treatment of EGFR and ALK wild-type metastatic non-squamous, non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031411	Population
3164	NCT01391260	ZhuGuangYing. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Radiotherapy Combined With Iressa for EGFR Mutation Positive Patients With Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01391260	Intervention
3165	ChiCTR1900021619	Zhujiang Hospital of Southern Medical University. 2019 Mrz 4. WHO ICTRP: Prospective clinical study for first-generation EGFR-TKI resistance with unknown mechanism in non-small cell lung cancer: an umbrella test based on full exon sequencing. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021619	Studienstatus
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform: Last refreshed on</i>			

Suche nach RCT mit der zVT mit Angaben zu Sicherheit und Verträglichkeit im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss von Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Anhang 4-D4 Tabelle 4-152: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B4	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-43)
ClinicalTrials.gov	92	88	4
EU-CTR	63	58	5
WHO ICTRP	134	134	0
Summe	289	280	9

Anhang 4-D4 Tabelle 4-153: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien im erweiterten Anwendungsgebiet unter Einschluss NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT00153803	Sanofi, Genentech Inc. 2005 ClinicalTrials.gov: A National Web-Based Randomized Phase III Study of Erlotinib or Placebo Following Concurrent Docetaxel, Carboplatin, and Thoracic Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (D0410) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00153803	Population
2	NCT00177242	AstraZeneca 2005 ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Gefitinib and Docetaxel as Salvage Therapy in Advanced Pancreatic Carcinoma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00177242?term=NCT00177242	Population
3	NCT00203931	Bristol-Myers Squibb, 2005 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Trial Comparing Cetuximab With Concurrent Pemetrexed/Cetuximab Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Refractory to Primary Treatment https://clinicaltrials.gov/show/NCT00203931	Intervention
4	NCT00254384	National Cancer Institute (NCI) 2005 ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin Followed by Maintenance Therapy With the EGFR Inhibitor Erlotinib (Tarceva) in Patients With Stage I, II and III Non-Small Cell Lung Cancer Following Definitive Surgical Resection https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00254384	Population
5	NCT00418886	Sanofi (Genzyme, a Sanofi Company) 2007 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 (ZACTIMA[TM]) in Combination With Pemetrexed (Alimta(R)) Versus Pemetrexed Alone in Patients With Locally-Advanced or Metastatic NSCLC https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00418886	Population
6	NCT00446225	Spanish Lung Cancer Group 2007 ClinicalTrials.gov: Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Trial of Tarceva(R) vs Chemotherapy in Patients With Advanced NSCLC With Mutations in the TK Domain of the EGFR https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00446225	Population
7	NCT00687297	AstraZeneca 2008 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study Evaluating Vandetanib (ZD6474) in Combination With Docetaxel and Carboplatin Followed by Placebo or Maintenance Therapy With Vandetanib in Patients With IIIb, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687297	Population
8	NCT00883480	Spanish Lung Cancer Group 2008 ClinicalTrials.gov: Tratamiento Individualizado en funcion de Las Mutaciones en EGFR y Del Nivel de expresion de BRCA1 en Pacientes Con Adenocarcinoma de pulmon Avanzado https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883480	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT00989690	National Cancer Institute (NCI), 2009 ClinicalTrials.gov: Randomized Proteomic Stratified Phase III Study of Second-Line Erlotinib Versus Chemotherapy in Patients With Inoperable Non Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989690	Population
10	NCT01131429	Chinese PLA General Hospital 2010 ClinicalTrials.gov: Survival Analysis of A Chinese Randomized Crossover Study Comparing Erlotinib to Docetaxel/Cisplatin in Previously Untreated Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131429	Population
11	NCT01204307	Chung Fu-Tsai, Chang Gung Memorial Hospital, 2010 ClinicalTrials.gov: A Phase III Study to Investigate the Differential Influence of Prior Chemotherapy on the Efficacy of Erlotinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (IIIB, IV) With or Without EGFR Gene Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204307	Population
12	NCT01454102	Bristol-Myers Squibb, 2011 ClinicalTrials.gov: A Multi-arm Phase I Safety Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454102	Population
13	NCT01502202	AstraZeneca 2011 ClinicalTrials.gov: A Randomized Placebo-controlled Phase II Study of Intercalated Administration of Pemetrexed/Cisplatin With Iressa(R) (Gefitinib) or Placebo as First-line Treatment of Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma in Never-smokers https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502202	Population
14	NCT01503372	P. C. Thuss-Patience - Charite University - Berlin – Germany 2011 ClinicalTrials.gov: Pazopanib With 5-Fluorouracil, Leucovorin and Oxaliplatin (FLO) as 1st-line Treatment in Advanced Gastric Cancer; a Randomized Phase-II-study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01503372	Population
15	NCT01544179	AstraZeneca 2012 ClinicalTrials.gov: A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Continuing IRESSA 250 mg in Addition to Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Have Progressed on First Line IRESSA https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01544179	Population
16	NCT01565538	Si-Yu Wang - Sun Yat-sen University, 2012 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Trial of Erlotinib Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced EGFR Wild-Type and EGFR FISH-Positive Lung Adenocarcinoma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565538	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT01579630	Taipei Veterans General Hospital - Taiwan, 2012 ClinicalTrials.gov: An Open Label, Randomized, Multicenter, Phase II Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Advanced (Stage IV) EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Nonsquamous NSCLC Who Respond to 4 Cycles of Pemetrexed/ Platinum as First-line Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01579630	Population
18	NCT01646125	Novartis Pharmaceuticals 2012 ClinicalTrials.gov: A Multicenter, Open-label, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy of AUY922 vs Pemetrexed or Docetaxel in NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Have Progressed on Prior EGFR TKI Treatment https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646125	Population
19	NCT01660399	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital 2012 ClinicalTrials.gov: Boanmycin Hydrochloride for Injection in Combination With Docetaxel for Patients With Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma as Salvage Chemotherapy: a Prospective, Randomized, Parallel and Controlled Clinical Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01660399	Population
20	NCT01665417	Betta Pharmaceuticals Co. Ltd. 2012 ClinicalTrials.gov: Randomized, Open Label, Positive Controlled, Multicenter Trial to Evaluate Icotinib as First-line and Maintenance Treatment in EGFR Mutated Patients With Lung Adenocarcinoma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01665417	Population
21	NCT01719536	Betta Pharmaceuticals Co. Ltd. 2012 ClinicalTrials.gov: Conmana Versus Pemetrexed-based First-line Induction and Maintenance Chemotherapy in Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR-mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01719536	Population
22	NCT01719536	Betta Pharmaceuticals Co. Ltd. 2012 ClinicalTrials.gov: Conmana Versus Pemetrexed-based First-line Induction and Maintenance Chemotherapy in Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR-mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01719536	Population (Duplikat)
23	NCT01746277	NCT01746277 Peking Union Medical College Hospital 2012 ClinicalTrials.gov: A Phase [III] Randomized Controlled Trial to Compare Chemotherapy Sequenced by EGFR-TKIs and Chemotherapy Combined With EGFR-TKIs for Advanced or Metastatic NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01746277	Intervention
24	NCT01755923	Peking Union Medical College Hospital 2012 ClinicalTrials.gov: A Phase [II] Randomized Controlled Trial to Compare Gefitinib With Docetaxel as Second-line Therapy for Advanced or Metastatic Non-squamous NSCLC Patients With Wild-type EGFR https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01755923	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT01928160	National Cancer Institute (NCI) 2013 ClinicalTrials.gov: A Randomized Open-Label Phase II Trial of Pemetrexed and a Platinum (Carboplatin or Cisplatin) With or Without Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Acquired Resistance to First-Line EGFR TKIs, Erlotinib or Gefitinib https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928160	Population
26	NCT01951469	Sun Yat-sen University 2013 ClinicalTrials.gov: Multicenter Phase II Study of Gefitinib Monotherapy or Gefitinib Combined With Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01951469	Intervention
27	NCT01951482	Li-kun Chen - Sun Yat-sen University 2013 ClinicalTrials.gov: Multicenter Phase II Study of Pemetrexed/Cisplatin With or Without Bevacizumab in Patients With Brain Metastases From Non Squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Wild Type https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01951482	Population
28	NCT01982955	Merck KGaA 2013 ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib (MSC2156119J) Combined With Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment in Subjects With MET Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation and Having Acquired Resistance to Prior EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01982955	Population
29	NCT02036359	National Taiwan University Hospital 2013 ClinicalTrials.gov: An Open-label, Randomized, Phase II Study of Erlotinib Monotherapy Versus Docetaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Patients of Stage IIIA Lung Adenocarcinoma With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036359	Population
30	NCT02071862	Calithera Biosciences Inc 2014 ClinicalTrials.gov: Ph1 Study of the Safety, PK, and PDn of Escalating Oral Doses of the Glutaminase Inhibitor CB-839, as a Single Agent and in Combination With Standard Chemotherapy in Patients With Advanced and/or Treatment-Refractory Solid Tumors https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02071862	Population
31	NCT02148380	Baohui Han - Shanghai Chest Hospital 2014 ClinicalTrials.gov: Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment of Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomised Controlled Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148380	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT02151981	AstraZeneca 2014 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981	Population
33	NCT02322281	Clovis Oncology Inc. 2014 ClinicalTrials.gov: TIGER-3: a Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Oral Rociletinib (CO-1686) Monotherapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of at Least 1 Previous EGFR-directed Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Platinum-doublet Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02322281	Endpunkte
34	NCT02407366	Guosheng Feng - People's Hospital of Guangxi 2015 ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Icotinib With Concurrent Radiotherapy vs. Pemetrexed+ Carboplatin With Concurrent Radiotherapy in Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407366	Population
35	NCT02468661	Novartis Pharmaceuticals 2015 ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Trial With Oral cMET Inhibitor INC280 Alone and in Combination With Erlotinib Versus Platinum With Pemetrexed in Adult Patients With EGFR Mutated, cMET-amplified, Locally Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Acquired Resistance to Prior EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468661	Population
36	NCT02488694	AIO-Studien-gGmbH, 2015 ClinicalTrials.gov: A Randomized, Open-label, Phase II Study of Maintaining Pan-ERBB Blockade Following Platinum-based Induction Chemotherapy in Patients With EGFR Mutated, Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Progressing After Treatment With Afatinib as First EGFR-targeting Agent https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02488694	Studienstatus
37	NCT02542293	AstraZeneca 2015 ClinicalTrials.gov: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542293	Population
38	NCT02574078	Bristol-Myers Squibb 2015 ClinicalTrials.gov: A Master Protocol of Phase-1/2-Studies of Nivolumab in Advanced NSCLC Using Nivolumab as Maintenance After Induction Chemotherapy or as First-line Treatment Alone or in Combination With Standard of Care Therapies (CheckMate 370: cHECKpoint Pathway and nivoluMAB Clinical Trial Evaluation 370) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574078	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	NCT02621333	Quanli Gao - Henan Cancer Hospital, 2015 ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Combined Autologous Cytokine-induced Killer Cells in Naive Stage IV EGFR-wild Type Lung Adenocarcinoma: a Prospective, Randomised, Open, Multicenter Phase [III] Study https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02621333	Population
40	NCT02631460	Li Zhang - Sun Yat-sen University 2015 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study of S1 Plus Carboplatin Followed by Maintenance S1 versus Pemetrexed Plus Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed in Patients With EGFR Wild Type Stage IIIB or IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631460	Population
41	NCT02725918	Guangdong Association of Clinical Trials 2016 ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Pemetrexed Alone vs Pemetrexed Plus Cisplatin in Patients With EGFR Mutation-positive Advanced NSCLC After First Line EGFR-TKIs Failure https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725918	Population
42	NCT02775006	The Netherlands Cancer Institute 2016 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase III Study of Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib Docetaxel Combination Therapy in Patients With Relapsed EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Wild Type, ALK(Anaplastic Lymphoma Kinase) Negative Non Squamous Cell Carcinoma. (NVALT 18 Study) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775006	Studienstatus
43	NCT02804646	Anhui Provincial Hospital 2016 ClinicalTrials.gov: Recombinant Human Endostatin Durative Transfusion Combined With Pemetrexed Plus Cisplatin or Carboplatin in the First-line Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma With Wild-type EGFR or ALK-negative https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02804646	Population
44	NCT02864251	Bristol-Myers Squibb 2016 ClinicalTrials.gov: Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) Plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab Plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed Plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation, T790M Negative Who Failed 1L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864251	Population
45	NCT02886195	Fujian Cancer Hospital 2016 ClinicalTrials.gov: EGFR-TKIs Combine Chemotherapy as First-line Therapy for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886195	Population
46	NCT02930954	Caicun Zhou, Tongji University 2016 ClinicalTrials.gov: Combination of Gefitinib With Chemotherapy or Anti-angiogenesis as 1st Line Treatment in Advanced NSCLC Patients Detected With Bim Deletion or Low EGFR Activating Mutation Abundance https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02930954	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	NCT02951637	Aiqin Gu, Shanghai Chest Hospital 2016 ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Gefitinib Versus Gefitinib Alone as First-line Treatment for Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomized Controlled Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951637	Population
48	NCT02959749	Youxin Ji - Qingdao Central Hospital, 2016 ClinicalTrials.gov: Phase III Study of Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959749	Intervention
49	NCT02959749	Youxin Ji, Qingdao Central Hospital 2016 ClinicalTrials.gov: Phase III Study of Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959749	Intervention (Duplikat)
50	NCT03058094	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co., Ltd. 2017 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Open-Label, Randomized Multicenter Study to Compare AC0010 and Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Advanced NSCLC Who Have Progressed Following Prior EGFR TKI https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03058094	Population
51	NCT03062800	Qilu Hospital of Shandong University 2017 ClinicalTrials.gov: Study of Thalidomide With First-line Chemotherapy and as Maintenance Treatment of Advanced Nonsquamous NSCLC With Epidermal Growth Factor Receptor Wild-Type or Unknown Mutation Status: a Multicenter, Randomized, Prospective Clinical Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03062800	Intervention
52	NCT03164616	AstraZeneca 2017 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164616	Population
53	NCT03201146	You Lu, MD, West China Hospital 2017 ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study of Apatinib in Combination With AP(Pemetrexed/Cisplatin) or AC(Pemetrexed/Carboplatin) as First-line Chemotherapy for Advanced Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Wild Type Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201146	Population
54	NCT03267654	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. 2017 ClinicalTrials.gov: Gefitinib Versus Combination of Gefitinib With Chemotherapy or Anti-angiogenesis as 1st Line Treatment in Advanced NSCLC Patients Detected With Bim Deletion or Low EGFR Activating Mutation Abundance:A Randomized, Multicentre, Phase II Study https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03267654	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT03515837	Merck Sharp & Dohme Corp. 2018 ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515837	Population
56	NCT03544814	Tianqing Chu, Shanghai Chest Hospital 2018 ClinicalTrials.gov: EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Synchronous or Sequential Chemotherapy for Advanced NSCLC Patients of Gradual Progression After First-line EGFR-TKI Therapy: a Randomized Controlled Study https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544814	Population
57	NCT03624309	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. 2018 ClinicalTrials.gov: Anlotinib Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Disease Progression on Platinum-based Therapy : a Multicentre, Double-blind, Randomised Explorative Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624309	Studienstatus
58	NCT03654027	BU QING, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University 2018 ClinicalTrials.gov: Anlotinib Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Treatment of EGFR/ALK/ROS1 Mutation-negative Advanced Nonsquamous NSCLC After Disease Progression on Platinum-based Therapy: a Multicentre, Double-blind, Randomised Explorative Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03654027	Studienstatus
59	NCT03671538	Lingyu Luo, The First Affiliated Hospital of Nanchang University 2018 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study of Anlotinib Combined With Pemetrexed and Cisplatin in First Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Negative Mutations https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671538	Population
60	NCT03703596	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. 2018 ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Anlotinib Versus Docetaxel in Advanved Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer Without EGFR Mutation Who Failed in First-line Platinum-based Doublet Chemotherapy: an Open, Multi-center, Randomized Controlled Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03703596	Studienstatus
61	NCT03709147	Marina Garassino, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano 2018 ClinicalTrials.gov: Exploiting Metformin Plus/Minus Cyclic Fasting Mimicking Diet (FMD) to Improve the Efficacy of Platinum-pemetrexed Chemotherapy in Advanced LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma: the FAME Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709147	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	NCT03726736	Yong Fang, Sir Run Run Shaw Hospital 2018 ClinicalTrials.gov: Anlotinib Combined With Docetaxel Versus Docetaxel for Platinum-based Therapy Treated Advanced NSCLC: a Multicentre, Randomised Explorative Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03726736	Studienstatus
63	NCT03775486	AstraZeneca 2018 ClinicalTrials.gov: A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab Plus Olaparib Combination Therapy Compared With Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients Whose Disease Has Not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy With Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775486	Population
64	NCT03802240	Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd. 2019 ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sintilimab and IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed +/- Cisplatin) for Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation After EGFR-TKI Treatment Failure. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Clinical Trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03802240	Population
65	NCT03830411	Xin-Hua Xu, China Three Gorges University, Yichang, China 2019 ClinicalTrials.gov: A Phase II, Prospective, Single-center, Randomized, Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sintilimab Compared With Docetaxel or Pemetrexed as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer With Wild-type EGFR After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03830411	Studienstatus
66	NCT03863483	Xin-Hua Xu, China Three Gorges University, Yichang, China 2019 ClinicalTrials.gov: A Phase II, Prospective, Single-center, Randomized, Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sintilimab or Placebo in Combination With Chemotherapy as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer With Wild-type EGFR After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03863483	Studienstatus
67	NCT03924050	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. 2019 ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Toripalimab (JS001) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With TKI-resistant EGFR-mutated Tumors https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924050	Population
68	NCT03991403	Myung-Ju Ahn, Samsung Medical Center 2019 ClinicalTrials.gov: Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab vs With Pemetrexed + Cisplatin or Carboplatin With Stage IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER With EGFR(+) or ALK(+) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03991403	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	NCT04035486	AstraZeneca 2019 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib With or Without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive, Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035486	Population
70	NCT04129502	Takeda (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) 2019 ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase 3 Multicenter Open-label Study to Compare the Efficacy of TAK-788 as First-line Treatment Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129502	Population
71	NCT04447118	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. 2020 ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Randomized, Open-label, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Pyrotinib Versus Docetaxel in Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a HER2 Exon 20 Mutation Who Progressed on or After Treatment With Platinum Based Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04447118	Studienstatus
72	NCT04471428	Hoffmann-La Roche 2020 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Atezolizumab Given in Combination With Cabozantinib Versus Docetaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Non-Small Lung Cancer Previously Treated With an Anti-PD-L1/PD-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04471428	Studienstatus
73	NCT04500704	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd. 2020 ClinicalTrials.gov: Almonertinib Alone Versus Almonertinib Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive With Concomitant Non-EGFR Driver Gene Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: a Multicenter, Open-label, Randomized, Control Phase III Study (ACROSS 1) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04500704	Population
74	NCT04500717	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd. 2020 ClinicalTrials.gov: Almonertinib Alone Versus Almonertinib Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Locally Advanced Or Metastatic NSCLC Patients With Concomitant EGFR and Tumor Suppressor Gene Mutation: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Phase III Study (ACROSS2) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04500717	Population
75	NCT04538664	Janssen Research & Development, LLC 2020 ClinicalTrials.gov: 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/ct2/show/NCT04538664	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT04547504	University Hospital Brest 2020 ClinicalTrials.gov: Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 Expression $\geq 50\%$ https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04547504	Population
77	NCT04552613	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine 2020 ClinicalTrials.gov: Study on the Efficacy of Targeted Therapy of EGFR-sensitive Mutation in Patients With Non-sensitive Lung Cancer Based on Molecular Typing https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04552613	Population
78	NCT04581824	GlaxoSmithKline 2020 ClinicalTrials.gov A Randomized, Phase 2, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581824	Intervention
79	NCT04592666	Jialei Wang, Fudan University 2020 ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Versus Almonertinib Alone in Advanced NSCLC With EGFR T790M After First- or Second-generation TKIs Therapy: a Randomized, Controlled, Open-label, Phase 2 Study https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592666	Population
80	NCT04695925	Li Zhang, MD, Sun Yat-sen University 2021 ClinicalTrials.gov: Phase III Study Comparing Osimertinib Monotherapy to Combination Therapy With Osimertinib, Carboplatin and Pemetrexed for Untreated Patients With Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Concurrent EGFR and TP53 Mutations https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695925	Population
81	NCT04765059	AstraZeneca 2021 ClinicalTrials.gov: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy Plus Osimertinib Versus Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy Plus Placebo in Patients With EGFRm, Locally Advanced or Metastatic NSCLC Who Have Progressed Extracranially Following First-Line Osimertinib Therapy (COMPEL) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04765059	Population
82	NCT04768075	Guangdong Association of Clinical Trials 2021 ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study of Camrelizumab Combined With SRT/WBRT and Chemotherapy in Patients of NSCLC With Brain Metastases of Driven Gene-negative and Not Received Systemic Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768075	Population
83	NCT04769388	Beijing Cancer Prevention & Treatment Society 2021 ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Osimertinib Plus Carboplatin and Pemetrexed Versus Osimertinib Monotherapy in Metastatic EGFRm NSCLC Patients With EGFRm Persistence in ctDNA at 3 Weeks After 1L Osimertinib: a Multicenter, Randomized Controlled Study https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04769388	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	NCT04811001	Fondazione Ricerca Traslazionale 2021 ClinicalTrials.gov: A Randomised Non-comparative, Phase II Study Investigating the Best Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Sequence in Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutations https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811001	Population
85	NCT04816214	Novartis Pharmaceuticals 2021 ClinicalTrials.gov: A Phase III Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Global Study of Capmatinib in Combination With Osimertinib Versus Platinum - Pemetrexed Based Doublet Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutations Who Have Progressed on Prior 1st / 2nd Generation EGFR-TKI or Osimertinib Therapy and Whose Tumors Are T790M Mutation Negative and Harbor MET Amplification (GEOMETRY-E) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816214	Population
86	NCT04909684	Radboud University 2021 ClinicalTrials.gov: Dose Tapering and Early Discontinuation to Increase Effectiveness of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Carcinoma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909684	Population
87	NCT04988295	Janssen Research & Development, LLC 2021 ClinicalTrials.gov: 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/ct2/show/NCT04988295	Population
88	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited 2021 ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Savolitinib + Osimertinib Versus Pemetrexed + Platinum in Treatment of Patients With NSCLC With MET Amplification https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05015608	Population
EU Clinical Trials Register			
89	EUCTR2005-003220-19-BE	F. Hoffmann-La Roche Ltd 2005 EU-CTR: A multicentre, open-label, randomized, phase III study to evaluate the efficacy of Tarceva™ or comparator Alimta® (pemetrexed) or Taxotere® (docetaxel) in patients with histologically documented, advanced or recurrent (stage IIIB and not amenable for combined modality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who have experienced disease progression during platinum-based chemotherapy. - TITAN https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003220-19	Intervention
90	EUCTR2006-003568-73-IT	SPANISH LUNG CANCER GROUP 2008 EU-CTR: Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Study of Erlotinib (Tarceva) Treatment Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small-cell Carcinoma of the Lung Who Present Mutations in the	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Tyrosine Kinase (TK) Domain of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) - GECP06/01 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003568-73	
91	EUCTR2007-001555-19-GR	Hellenic Cooperative Oncology Group 2007 EU-CTR: DOCETAXEL COMBINED WITH PULSATILE ERLOTINIB (TARCEVA) IN PATIENTS WITH METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) - DOPERLO https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001555-19	Population
92	EUCTR2008-002309-38-NL	Novartis Pharma Services AG 2010 EU-CTR: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multi-center Study of ASA404 in Combination With Docetaxel in Second-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIb/IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002309-38	Intervention
93	EUCTR2008-004330-24-ES	Lilly S.A. 2009 EU-CTR: Estudio fase 2 de Pemetrexed, Cisplatino y Cetuximab, seguido de un tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed y Cetuximab, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico (estadios IIIB o IV), de histología predominantemente no escamosa A Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Cetuximab followed by Pemetrexed and Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB or IV) other than Predominantly Squamous Cell Histology - S104 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004330-24	Population
94	EUCTR2008-004939-38-FR	IFCT 2008 EU-CTR: Essai randomisé de phase II/III évaluant une stratégie thérapeutique post-opératoire individualisée chez les patients opérés d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde de stade II – IIIA non N2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004939-38	Population
95	EUCTR2008-005615-18-DE	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2009 EU-CTR: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation - LUX-Lung 3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18	Population
96	EUCTR2009-012574-12-GR	ImClone LLC 2010 EU-CTR: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus IMC-11F8 Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Nonsquamous Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - INSPIRE https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012574-12/GR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	EUCTR2009-016806-18-DE	Klinik Löwenstein gGmbH 2010 EU-CTR: Multizentrische, randomisierte Phase II-Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Stadium IV UICC 7 mit zwei unterschiedlichen Regimen von Cisplatin / Carboplatin und Docetaxel in Kombination mit Cetuximab - TAX-ERB2 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016806-18/DE	Population
98	EUCTR2010-018945-72-GB	F. Hoffmann-La Roche 2010 EU-CTR: A randomized, multicenter, open-label phase Ib/II study of RO5083945 in combination with cisplatin and gemcitabine/pemetrexed versus cisplatin and gemcitabine/pemetrexed in patients with advanced or recurrent non small cell lung cancer who have not received prior chemotherapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018945-72	Population
99	EUCTR2010-022229-13-IT	MORPHOTEK INC 2010 EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR - MORAb-003-009 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13	Population
100	EUCTR2010-020229-42-IT	ROCHE 2010 EU-CTR: A randomized phase II trial of erlotinib (TARCEVA) or intermittent dosing of erlotinib and docetaxel in male former smokers with locally advanced or metastatic squamous nonsmall cell lung cancer (NSCLC) in second-line setting after failure on chemotherapy. - Talisman https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020229-42	Population
101	EUCTR2011-003719-42-DE	Genentech Inc. 2012 EU-CTR: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMab IN COMBINATION WITH EITHER BEVACIZUMAB + PLATINUM + PACLITAXEL OR PEMETREXED + PLATINUM AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH STAGE IIIB or IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003719-42	Population
102	EUCTR2011-000724-15-DE	Eisai Ltd 2011 EU-CTR: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Treatment of Physician's Choice in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000724-15	Population
103	EUCTR2011-001084-42-PL	Synta Pharmaceuticals Corp 2011 EU-CTR: A Randomized, Phase IIb/III Study of Ganetespib (STA-9090) in Combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in Subjects with Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001084-42	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	EUCTR2011-004942-16-HU	AstraZeneca AB 2012 EU-CTR: A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSATM 250 mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSATM. – IMPRESS https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004942-16	Population
105	EUCTR2012-001050-25-PL	Novartis Pharma Services AG 2013 EU-CTR: A multicenter, open-label, randomized phase II study to evaluate the efficacy of AUY922 vs pemetrexed or docetaxel in NSCLC patients with EGFR mutations who have progressed on prior EGFR TKI treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001050-25	Population
106	EUCTR2012-004524-38-FR	IFCT 2013 EU-CTR: Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer - Ultimate https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38	Population
107	EUCTR2012-005520-15-FR	IFCT 2013 EU-CTR: Phase III study comparing maintenance by pemetrexed or gemcitabine to surveillance in elderly patient (= 70 year old) with advanced Non Small Cell Lung Cancer controlled by induction chemotherapy - MODEL https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005520-15	Population
108	EUCTR2013-004303-39-BE	Stichting NVALT Studies 2014 EU-CTR: A randomized phase III study of erlotinib compared to intercalated erlotinib with cisplatinum pemetrexed as first-line therapy for advanced EGFR mutated non-small-cell lung cancer. The NVALT17 study - NVALT17 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004303-39	Population
109	EUCTR2013-001237-41-NO	Norwegian University of Science and Technology 2013 EU-CTR: A Randomized Phase III Study Comparing Maintenance Pemetrexed Therapy After Induction Chemotherapy Versus Pemetrexed at Progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41	Population
110	EUCTR2013-003299-10-NL	The Netherlands Cancer Institute 2013 EU-CTR: Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer - Phase I/II study with dacomitinib + PD-0325901 in advanced KRAS NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	EUCTR2013-004812-24-HU	Incyte Corporation 2015 EU-CTR: A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - INCB39110 with docetaxel in NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24	Population
112	EUCTR2014-000323-25-ES	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 2014 EU-CTR: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Population
113	EUCTR2014-000594-39-FR	AstraZeneca AB 2014 EU-CTR: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) - AURA3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39	Population
114	EUCTR2014-001983-36-DE	AIO-Studien-gGmbH 2015 EU-CTR: Maintaining ERBB blockade in EGFR-mutated lung cancer (MARBLE) - A randomized, open-label, phase II study of maintaining pan-ERBB blockade following platinum-based induction chemotherapy in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer progressing after treatment with afatinib as first EGFR-targeting agent. - MARBLE https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001983-36	Population
115	EUCTR2014-002209-39-NL	The Netherlands Cancer Institute 2014 EU-CTR: Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant non-small cell lungcancer - Lapatinib plus trametinib in KRASm non-small cell lung cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002209-39	Population
116	EUCTR2014-003083-21-PL	F. Hoffmann-La Roche Ltd 2015: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	EUCTR2014-003437-26-DE	Clovis Oncology, Inc 2015 EU-CTR: TIGER-3: a Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Oral Rociletinib (CO-1686) Monotherapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of at Least 1 Previous EGFR-directed Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Platinum-doublet Chemotherapy - TIGER-3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003437-26	Endpunkte
118	EUCTR2014-003630-23-NL	Bristol-Myers Squibb International Corporation 2015 EU-CTR: An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - CheckMate 227, CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 227) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23	Population
119	EUCTR2015-003605-42-SK	F. Hoffmann-La Roche Ltd 2016 EU-CTR: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPY-NAIVE AND HAVE STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42	Population
120	EUCTR2015-005605-36-IT	Eli Lilly and Company 2019 EU-CTR: Thymosin alpha 1 plus maintenance therapy with the Standard of Care (SoC) chemotherapy plus cisplatin (or carboplatin) in patients with metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), EGFR wild type - SCI-Ta1-NSCLC-CHEMO P2-001 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2015-005605-36-IT	Population
121	EUCTR2015-001241-84-PT	Novartis Pharma Services AG 2016 EU-CTR: A phase Ib/II, open-label, multicenter trial with oral cMET inhibitor INC280 alone and in combination with erlotinib versus platinum/pemetrexed in adult patients with EGFR mutated, cMET-amplified, locally advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) - Study of INC280 alone and in combination with erlotinib vs. chemotherapy in EGFR+/cMET amp NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001241-84	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	EUCTR2015-005079-26-ES	Boehringer Ingelheim International GmbH 2016 EU-CTR: ELUXA 2: an international, randomised, multi-centre, active controlled, open-label Phase III study evaluating the efficacy of BI 1482694 versus standard platinum doublet chemotherapy in patients with T790M mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease progressed on one prior epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment - ELUXA 2 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26	Population
123	EUCTR2016-001604-28-ES	Merck KGaA 2016 EU-CTR: A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib(MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation and Having Acquired Resistance to Prior EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Therapy - INSIGHT https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001604-28	Population
124	EUCTR2016-001806-40-PL	Taiho Oncology, Inc. 2016: A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40	Intervention
125	EUCTR2017-001810-27-DE	Incyte Corporation 2017 EU-CTR: A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Population
126	EUCTR2017-001810-27-FR	Incyte Corporation 2018 EU-CTR: A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Population (Duplikat)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	EUCTR2017-004188-11-FR	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 2018 EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) - Pemetrexed+Platinum Chemotherapy with/ without MK-3475 in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Population
128	EUCTR2017-004188-11-SE	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 2018 EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) - Pemetrexed+Platinum Chemotherapy with/ without MK-3475 in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in NSCLC https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Population (Duplikat)
129	EUCTR2018-000788-95-IT	FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" 2021 EU-CTR: Exploiting metformin plus/minus cyclic Fasting Mimicking diet (FMD) to improve the Efficacy of platinum-pemetrexed chemotherapy in advanced LKB1-mutated lung adenocarcinoma: the FAME trial - FAME trial https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000788-95	Population
130	EUCTR2018-000139-28-ES	IO Biotech Aps 2018 EU-CTR: An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Population
131	EUCTR2018-000245-39-LT	BeiGene Ltd., c/o BeiGene USA Inc. 2018 EU-CTR: A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000245-39	Studienstatus
132	EUCTR2018-001420-19-FR	Novartis Pharma AG 2018 EU-CTR: A phase II, multicenter, randomized, two-arm study of capmatinib (INC280, an oral MET inhibitor) and spartalizumab (PDR001, a PD-1 inhibitor) combination therapy versus docetaxel in pretreated adult patients with EGFR wild-type, ALK rearrangement negative locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001420-19	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
133	EUCTR2018-002997-29-HU	AstraZeneca AB 2018 EU-CTR: A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN) - AEGEAN https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002997-29	Population
134	EUCTR2018-003791-12-ES	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 2019 EU-CTR: A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12	Population
135	EUCTR2018-003824-35-PL	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 2019 EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35	Population
136	EUCTR2018-004720-11-ES	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 2019 EU-CTR: A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	Population
137	EUCTR2019-001687-30-ES	European Thoracic Oncology Platform (ETOP) 2020 EU-CTR: 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 - ABC-lung https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30	Population
138	EUCTR2019-001845-42-NL	Millennium Pharmaceuticals, Inc. Millennium Pharmaceuticals is a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical 2020 EU-CTR: A Randomized Phase 3 Multicenter Open-label Study to Compare the Efficacy of TAK-788 as First-line Treatment Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations - TAK-788 as First-line Treatment Versus Platinum-Based Chemotherapy for NSCLC With EGFR Exon 20 Inset https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001845-42	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	EUCTR2019-002743-26-NL	Paulien van Deutekom Foundation 2020 EU-CTR: Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC - PAULIEN https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002743-26	Population
140	EUCTR2020-000058-89-DE	AstraZeneca AB 2020 EU-CTR: A Phase III, Randomised, Controlled, Multi-center, 3-Arm Study of Neoadjuvant Osimertinib as Monotherapy or in Combination with Chemotherapy versus Standard of Care Chemotherapy Alone for the Treatment of Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Resectable Non-small Cell Lung Cancer - NeoADAURA https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000058-89	Population
141	EUCTR2020-000633-40-HU	Janssen-Cilag International NV 2020 EU-CTR: A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins-mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - PAPILLON https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000633-40	Population
142	EUCTR2020-000951-11-BE	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd. 2020 EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Pyrotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a HER2 Exon 20 Mutation who progressed on or after Treatment with Platinum Based Chemotherapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000951-11	Studienstatus
143	EUCTR2020-001578-31-DE	Novartis Pharma AG 2020 EU-CTR: A phase III, randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib versus SoC docetaxel chemotherapy in previously treated patients with EGFR wt, ALK negative, locally advanced or metastatic (stage IIIB/IIIC or IV) NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutation (MET ^{ex14}) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001578-31	Population
144	EUCTR2020-002626-86-FR	CHRU de Brest 2020 EU-CTR: A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression =50% on tumor cells - PERSEE https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
145	EUCTR2020-003677-21-ES	Novartis Farmacéutica S.A. 2021 EU-CTR: A phase III randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib in combination with osimertinib versus platinum - pemetrexed based doublet chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring EGFR activating mutations who have progressed on prior 1st/2nd generation EGFR-TKI or osimertinib therapy and whose tumors are T790M mutation negative and harbor MET amplification (GEOMETRY-E) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21	Population
146	EUCTR2020-004034-38-DK	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc 2021 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004034-38	Studienstatus
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
147	ChiCTR1800016672	The First People's Hospital of Foshan 2018 WHO ICTRP: The Clinical Effect of EGFR-TKI Combined with Chemotherapy on Patients with EGFR Multiple Mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016672	Population
148	ChiCTR1800016781	Fujian Province Cancer Hospital 2018 WHO ICTRP: A Prospective Randomized Controlled Trial of Anlotinib/docetaxel Versus docetaxel as a second-line therapy in Patients with advanced non-small-cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016781	Population
149	ChiCTR1800018222	The First Affiliated Hospital of Medical University Of Anhui. 2018 WHO ICTRP: A multicenter, randomized, parallel controlled, exploratory clinical trial for anlotinib hydrochloride plus docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in the treatment of T790M negative-mutation non-small cell lung cancer with EGFR-TKI failure https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018222	Population
150	JPRN-UMIN000002095	Okayama Lung Cancer Study Group 2009 WHO ICTRP: Phase II study of cisplatin, docetaxel, and irinotecan, followed by gefitinib, gemcitabine and vinorelbine for patients with non-small-cell lung cancer harboring active EGFR gene mutations (OLCSG0704) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002095	Population
151	ChiCTR1800019695	Jiangsu Cancer Hospital 2018 WHO ICTRP: A multicenter, randomized, parallel-controlled, exploratory trial for anlotinib hydrochloride versus cisplatin plus docetaxel in the treatment of non-T790M mutated advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019695	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	ChiCTR2000032288	Shanghai Pulmonary Hospital 2020 WHO ICTRP: PD-1 antibody plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with PD-L1 negative and EGFR/ALK wild-type advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer : an open-label, randomised, multicentre phase 3 trial https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032288	Population
153	ChiCTR2000032319	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 WHO ICTRP: Almonertinib Versus Almonertinib Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With EGFR Mutation Positive With Concomitant Tumor Suppressor Gene Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Control Phase III Study (ACROSS 2) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032319	Population
154	ChiCTR2000032354	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 WHO ICTRP: Almonertinib Versus Almonertinib Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With EGFR Mutation Positive With Concomitant Non-EGFR Driver Gene Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Control Phase III Study (ACROSS 1) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032354	Population
155	ChiCTR2000033677	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University 2020 WHO ICTRP: Almonertinib vs. Erlotinib / Chemotherapy for Neo-Adjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutated NSCLC: a Multicenter, Open-Label, Phase II Randomized Controlled Trial https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033677	Population
156	ChiCTR2000036782	Shanghai Pulmonary Hospital 2020 WHO ICTRP: Phase II randomized, open, controlled, trial for PD-1 monoclonal antibody combined with platinum-containing chemotherapy versus PD-1 monoclonal antibody for first-line treatment of recurrent or advanced metastatic non-small cell lung cancer with positive PD-L1 expression https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036782	Population
157	ChiCTR2000040590	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center 2020 WHO ICTRP: Almonertinib Plus Radiotherapy compared with Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in the treatment of unresectable stage III Non-Small Cell Lung Cancer with sensitive mutations of EGFR: a Multicenter, Open-Label, Randomized, Control Phase III Study https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040590	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	ChiCTR2000041214	Shandong Cancer Hospital 2020 WHO ICTRP: A randomized, controlled clinical trial of carrizumab, pemetrexed combined with bevacizumab versus carboplatin as first-line treatment for driver gene negative advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041214	Population
159	ChiCTR2100043426	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2021 WHO ICTRP: A multicenter, randomized, open-label, phase III clinical trial of Icotinib plus pemetrexed-cisplatin versus pemetrexed-cisplatin as postoperative adjuvant treatment in stage III (N1-N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-sensitive mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043426	Population
160	ChiCTR-IIR-17014127	Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine 2017 WHO ICTRP: Apatinib Plus Docetaxel or pemetrexed Versus Docetaxel or pemetrexed as Second-line Treatment in advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17014127	Population
161	ChiCTR-IPR-15006245	GuangZhou Institute Of Respiratory Disease 2015 WHO ICTRP: A clinical studies of induction therapy with Pemetrexed And cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy versus Pinduction therapy with aclitaxel and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in patents with stage IIIA/B Non-small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006245	Population
162	ChiCTR-OPN-17013304	2nd People's Hospital of Fuyang City 2017 WHO ICTRP: Clinical study of first-line therapy with Apatinib Mesylate in combination with chemotherapy for EGFR-negative advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013304	Population
163	ChiCTR-OPN-16008694	Huizhou People's Hospital 2016 WHO ICTRP: Clinical study of Apatinib Mesylate Tablets unite Docetaxel in the Second-line treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR%E2%80%90OPN%E2%80%9016008694	Studientyp
164	ChiCTR-TNRC-08000194	The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University 2008 WHO ICTRP: An open-lable, single-center, phase I/IIA study to assess safety, tolerance, pharmacokinetics and efficacy of oral dosing icotinib hydrochloride tablets in various cancer patients,mainly in NSCLC https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TNRC-08000194	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
165	ChiCTR-TRC-10000976	Oncology of Beijing Chest Hospital 2009 WHO ICTRP: Randomized controlled clinical study of Elemeene combined with Docetaxel / Docetaxel chemotherapy in the treatment of advanced plug re-treated Non-Small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000976	Intervention
166	ChiCTR-TRC-11001850	Chinese PLA General Hospital 2011 WHO ICTRP: Assess the Efficacy of EGFR-TKI as Maintenance Therapy in Locally Advanced (Stage IIIB/IV) Lung Adenocarcinoma after chemotherapy with 4 cycles vs 2 cycles https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001850	Intervention
167	CTRI/2010/09/001182	ImClone LLC ImClone 2010 WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus IMC-11F8 Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Nonsquamous Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Acronym INSPIRE https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/09/001182	Population
168	CTRI/2015/08/006113	Tata Memorial Hospital 2015 WHO ICTRP: A randomized trial to evaluate the efficacy & safety of Pemetrexed and Platinum Vs Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer patients https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/08/006113	Population
169	CTRI/2016/08/007149	Tata Memorial Centre 2016 WHO ICTRP: A randomized study to compare gefitinib vs chemotherapy with gefitinib in EGFR mutation positive Non-Small cell lung cancer in palliative setting https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007149	Population
170	CTRI/2018/05/013694	Tata Memorial Hospital 2018 WHO ICTRP: A randomized trial to compare gefitinib plus chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR positive and T790M mutation negative advanced Non-small cell lung cancer patients after progression on first line gefitinib https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013694	Population
171	CTRI/2020/05/025230	Tata Memorial Hospital 2020 WHO ICTRP: An Open-Label Randomized study to compare crizotinib vs crizotinib and chemotherapy in ALK-rearranged Non-small cell lung cancer in palliative setting https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025230	Population
172	CTRI/2020/06/025980	AstraZeneca AB 2020 WHO ICTRP: A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation- Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025980	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
173	CTRI/2020/11/029081	Johnson and Johnson Private Limited 2020 WHO ICTRP: 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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029081	Population
174	ISRCTN38344105	University of Birmingham 2015 WHO ICTRP: National lung matrix trial: multi--drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi--centre, multi--arm phase II trial in non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	Population
175	ISRCTN69481429	Cancer Research UK (CRUK) (UK) 2011 WHO ICTRP: A Cancer Research UK Phase I dose escalation trial of oral VEGFR and EGFR inhibitor, Vandetanib in combination with the oral MEK inhibitor, Selumetinib (VanSel-1) in solid tumours (dose escalation) and NSCLC (expansion cohort) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69481429	Komparator
176	JPRN-JapicCTI-101155	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 2010 WHO ICTRP: Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have received a platinum-based treatment https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101155	Intervention
177	JPRN-JapicCTI-173546	Merck KGaA, (for Japan) Merck Serono Co., Ltd. 2017 WHO ICTRP: A PhaseIb/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib (MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally Advanced or Metastatic Non small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation and Having Acquired Resistance to Prior EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI) Therapy https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173546	Population
178	JPRN-JapicCTI-194565	Isamu Okamoto (Coordinating Investigator) 2019 WHO ICTRP: A multicentre, open-label, randomized Phase III Study of Atezolizumab with Platinum-Pemetrexed with or without Bevacizumab for Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (WJOG11218L Investigator-Initiated Clinical Trial) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194565	Intervention
179	JPRN-JapicCTI-194762	Merck Biopharma Co., Ltd. 2019 WHO ICTRP: A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 With Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 Versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194762	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
180	JPRN-jRCTs051180133	Hayashi Hidetoshi 2019 WHO ICTRP: A randomized phase II study comparing nivolumab with the combination of carboplatin and pemetrexed for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutants non-squamous non-small cell lung cancer acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor from causes other than T790M (WJOG8515L) - WJOG8515L https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180133	Population
181	JPRN-jRCTs031180175	TANAKA Hiroshi 2019 WHO ICTRP: Phase III study of afatinib or chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer harboring sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutations - ACHILLES study/TORG1834 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180175	Population
182	JPRN-jRCTs031180331	Okamoto Hiroaki 2019 WHO ICTRP: A phase II/III study comparing nivolumab (NIV) with nivolumab (NIV) plus docetaxel (DTX) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II/III trial (CONDUCT study) - TORG1630 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180331	Population
183	JPRN-jRCTs031200078	Kogure Yoshihito 2020: A Randomized Phase III study of Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed for Locally Advanced or Metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 50% or more - NHO-Pembro-NSCLC https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078	Population
184	JPRN-jRCTs031210013	OKAMOTO Isamu 2021 WHO ICTRP: JCOG2007: a Multicenter Randomized Phase III Study comparing Pembrolizumab + Platinum Combination Chemotherapy with Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Combination Chemotherapy for Treatment-naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Gene alteration - Pembro + Chemo vs Nivo + Ipi + Chemo Phase III (NIPPON) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210013	Population
185	JPRN-jRCTs071180062	Okamoto Isamu 2019 WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAGrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene - LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180062	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
186	JPRN-jRCTs071200029	Goto Yasushi 2020 WHO ICTRP: Efficacy of osimertinib with Pplatinum and pemetrexed in EGFR mutant non-small cell lung cancer patients bearing CNS metastasis, and have systemic progression but stable intracranial disease on OsimertiNib resistAnce.(EPONA) - TORG1938 (EPONA Study) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200029	Population
187	JPRN-UMIN000004194	West Japan Oncology Group 2010 WHO ICTRP: A randomized phase III study of continuous maintenance Bevacizumab with or without Pemetrexed after induction therapy of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer whose EGFR mutation status is not active (other than Exon 19 deletion or Exon 21 point mutation) or is not known - Continuous maintenance of bevacizumab with or without pemetrexed for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (COMPASS) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004194	Population
188	JPRN-UMIN000004240	Thoracic Oncology Research Group(TORG) 2010 WHO ICTRP: A feasibility study of Docetaxel/Bevacizumab in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (TORG1014) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004240	Population
189	JPRN-UMIN000004263	Thoracic Oncology Research Group 2010 WHO ICTRP: A feasibility study of Pemetrexed/Bevacizumab in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (TORG1015) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004263	Population
190	JPRN-UMIN000004368	Thoracic Oncology Research Group 2010 WHO ICTRP: Multicenter phase II study of docetaxel/cisplatin/bevacizumab combination therapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (TORG1016) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004368	Population
191	JPRN-UMIN000004715	West Japan Oncology Group 2010 WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of Docetaxel with or without Bevacizumab after platinum-based chemotherapy plus bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004715	Population
192	JPRN-UMIN000005077	Tochigi Cancer Center 2011 WHO ICTRP: Phase II Study of Docetaxel+Bevacizumab with non-squamous non-small cell lung cancer for patients pretreated with chemotherapy https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005077	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
193	JPRN-UMIN000005086	Lung Oncology Group in Kyushu, Japan (LOGIK) 2011 WHO ICTRP: Phase II trial of induction gefitinib followed by cisplatin and docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer with EGFR activating mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005086	Population
194	JPRN-UMIN000005690	Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center 2011 WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib combined with cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-squamous, non-small cell lung cancer acquired resistance to first line gefitinib monotherapy https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005690	Population
195	JPRN-UMIN000005872	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group 2011 WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab followed by Bevacizumab and Erlotinib maintenance for Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutations. (HOT1101) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005872	Population
196	JPRN-UMIN000005917	Kyoto Prefectural University of Medicine 2011 WHO ICTRP: Feasibility study of Pemetrexed/Cisplatin/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles followed by Pemetrexed/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles as maintenance therapy for patients with stage IV EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005917	Population
197	JPRN-UMIN000005991	Toho University Omori Medical Center 2011 WHO ICTRP: A Phase II study of Pemetrexed plus Carboplatin Plus Bevacizumab followed by maintenance Pemetrexed in patients with previously untreated stage III/IV or non-squamous non-small-cell and lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005991	Population
198	JPRN-UMIN000006243	North-East Japan study group 2011 WHO ICTRP: Phase II study of carboplatin/pemetrexed/bevacizumab for non-squamous NSCLC with carcinomatous pleuritis (NEJ013A) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006243	Population
199	JPRN-UMIN000006273	National Hospital Organization Kyushu Medical Center Department of Respiratory Medicine 2011 WHO ICTRP: A phase I study of pemetrexed and gefitinib in chemotherapy naive elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006273	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
200	JPRN-UMIN000006340	North-East Japan Study Group 2011 WHO ICTRP: Phase III study comparing gefitinib with gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation (NEJ009) - Gefitinib vs Gefitinib plus chemotherapy for EGFR-mutated NSCLC (NEJ009) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006340	Population
201	JPRN-UMIN000006355	Hanshin Cancer Study Group 2011 WHO ICTRP: Pemetrexed Monotherapy for Performance Status 2 Patients in Treatment of Relapsed Non-squamous and Non-small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006355	Population
202	JPRN-UMIN000006532	Nihon University School of Medicine 2011 WHO ICTRP: A phase II study of Docetaxel with Bevacizumab for EGFR mutation negative previously treated non-squamous non-small cell lung cancer - A phase II study of Docetaxel with Bevacizumab for EGFR mutation negative previously treated non-squamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006532	Population
203	JPRN-UMIN000006737	Steering committee for Randomized Phase III Study of Cisplatin + Pemetrexed and Cisplatin + Vinorelbine for Completely Resected Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer 2011 WHO ICTRP: Randomized Phase III Study of Pemetrexed + Cisplatin and Vinorelbine + Cisplatin for Completely Resected Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Phase III Study of PEM + CDDP and VNR + CDDP for Completely Resected Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006737	Population
204	JPRN-UMIN000006874	Fukushima medical University 2011 WHO ICTRP: A phase II study of Combination therapy of Cisplatin/Pemetrexed/Bavacizumab in previously untreated patients with StageIIIB/IV or recurrent disease nonsquamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006874	Population
205	JPRN-UMIN000007397	Kochi University, School of Medicine, Department of Hematology and Respiratory Medicine 2012 WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib plus Pemetrexed for previously treated Non Small Cell Lung Cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007397	Population
206	JPRN-UMIN000007643	North Japan Lung Cancer Study Group 2012 WHO ICTRP: Phase2 study of platinum doublet with pemetrexed in non-squamous non-small cell lung cancer with brain metastases https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007643	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	J PRN-UMIN000007765	The Japan-Multinational Trial Organization(JMTO) 2012 WHO ICTRP: A randomized phase II trial of docetaxel or pemetrexed with or without gefitinib in elderly advanced non-small cell lung cancer patients harboring activating EGFR mutation after failure of the therapy as first-line treatment https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007765	Population
208	JPRN-UMIN000007817	Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital 2012 WHO ICTRP: Exploratory study of detection of mutated EGFR from plasma of patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR-TKI https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007817	Population
209	JPRN-UMIN000008032	Toho University Omori Medical Center 2012 WHO ICTRP: A phase II study of Bevacizumab plus Pemetrexed for previously treated Non Small Cell Lung Cancer with T790M mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008032	Intervention
210	JPRN-UMIN000008033	Toho University Omori Medical Center 2012 WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib plus Pemetrexed for Non Small Cell Lung Cancer with T790M negative previously treated with EGFR-TKI https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008033	Population
211	JPRN-UMIN000008124	Niigata Lung Cancer Treatment Group 2012 WHO ICTRP: Phase II study of Pemetrexed and Bevacizumab in Performance status 2 patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008124	Population
212	JPRN-UMIN000008687	First Department of Internal Medicine 2012 WHO ICTRP: A phase II study of Docetaxel with Bevacizumab for previously treated non-squamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008687	Intervention
213	JPRN-UMIN000008937	Juntendo University Graduate School of Medicine 2012 WHO ICTRP: An exploratory study on efficacy and QOL of Pemetrexed plus Carboplatin followed by Pemetrexed in stage IIIB/IV or recurrent patients with non-squamous NSCLC without EGFR activating mutation. - A study on efficacy and QOL of PEM plus CBDCA followed by PEM in patients with non-Sq NSCLC without EGFR activating mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008937	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	JPRN-UMIN000009602	Lung Oncology Group in Kyushu, Japan (LOGIK) 2012 WHO ICTRP: A randomized Phase II Study of Bevacizumab in Combination with Docetaxel or S-1 as second line therapy in wild-type EGFR Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. After failure to first line therapy, platinum doublet plus bevacizumab. - A phase II study of A randomized phase II study of docetaxel plus bevacizumab vs S-1 plus bevacizumab as second line therapy for patients with NSCLC https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009602	Intervention
215	JPRN-UMIN000009870	University of Occupational and Environmental Health 2013 WHO ICTRP: Second line of Avastin and Docetaxel beyond PD by CDDP/PEM/Ava+Ava/PEM for wild and unknown of EGFR/ ALK Non-SQ NSCLC https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870	Population
216	JPRN-UMIN000009966	Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University 2013 WHO ICTRP: A Multicenter phase II study of Docetaxel combined with Bevacizumab after platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009966	Intervention
217	JPRN-UMIN000010681	Thoracic Oncology Teseach Group 2013 WHO ICTRP: Multicenter randomized phase II study of cisplatin+pemetrexed+bevacizumab followed by maintenance pemetrexed with or without bevacizumab in patients chemotherapy-naive advanced non-squamous non-small cell lung cancer with wild type EGFR(TORG1321) - Randomized phase II study of CDDP+PEM+BEV followed by maintenance PEM with or without BEV in patients with chemotherapy-naive advanced non-squamous NSCLC with wild type EGFR(TORG1321) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010681	Population
218	JPRN-UMIN000010709	Hanshin-Saga Collaborative Cancer Study Group 2013 WHO ICTRP: Phase II trial of gefitinib plus pemetrexed after the relapse to gefitinib in the patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR gene mutations https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010709	Population
219	JPRN-UMIN000010935	Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine 2013 WHO ICTRP: The combination therapy of pemetrexed and continued EGFR-TKIs beyond disease progression to first-line EGFR-TKIs treatments in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a phase 2 trial https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010935	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
220	JPRN-UMIN000011095	Kurume University School of Medicine 2013 WHO ICTRP: A Multicenter phase II study of Carboplatin/Pemetrexed/Bevacizumab in First-Line Treatment of Elderly Patients with Advanced Non-squamous and Non-small Cell Lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011095	Population
221	JPRN-UMIN000011126	Lung Oncology Group in Kyushu, Japan (LOGIK) 2013 WHO ICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer without EGFR mutations - LOGIK1301 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011126	Population
222	JPRN-UMIN000011174	Lung Oncology Group in Kyushu, Japan (LOGIK) 2013 WHO ICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer with EGFR sensitive mutations LOGIK1302- - LOGIK1302 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011174	Population
223	JPRN-UMIN000011615	JPRN-UMIN000011615 Yokohama Rosai Hospital 2013 WHO ICTRP: A pilot study of Pemetrexed, Platinum agent plus Bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer with brain metastases https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011615	Population
224	JPRN-UMIN000012215	Niigata Lung Cancer Treatment Group 2013 WHO ICTRP: A phase II study of Cisplatin+Pemetrexed +Bevacizumab for gefitinib refractory NSCLC patients with mutated EGFR https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012215	Population
225	JPRN-UMIN000012292	Kyoto Thoracic Oncology Research Group 2013 WHO ICTRP: Randomized Phase 2 trial of Individualized Monotherapy based on CYFRA-21-1 serum levels before treatment Versus Pemetrexed Monotherapy in Older Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer and wild-type EGFR tumors https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012292	Population
226	JPRN-UMIN000012536	Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic diseases 2013 WHO ICTRP: Phase I study of Erlotinib with Cisplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab for chemotherapy naive advanced non-squamous non small cell lung cancer harboring EGFR mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012536	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
227	JPRN-UMIN000013010	International University of Health and Welfare, Respiratory Disease Center 2014 WHO ICTRP: Phase II study of bevacizumab in combined with carboplatin plus pemetrexed for patients with untreated non-squamous non-small cell lung cancer with brain metastases https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013010	Population
228	JPRN-UMIN000013125	Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan 2014 WHO ICTRP: A efficacy of maintenance intensification therapy by(Bevacizumab)/Pemetrexed/Carboplatin or Cisplatin after induction therapy by Erlotinib for EGFR mutation positive non -spuamous non-small cell lung cancer. - A efficacy of maintenance intensification therapy by(Bevacizumab)/Pemetrexed/Carboplatin or Cisplatin after induction therapy by Erlotinib for EGFR mutation positive non -spuamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013125	Population
229	JPRN-UMIN000013202	Kansai Medical University Hirakata Hospital 2014 WHO ICTRP: A phase I/II study of Erlotinib/Carboplatin/Pemetrexed/Bevacizumab in chemotherapy-naïve patients with EGFR mutation positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013202	Population
230	JPRN-UMIN000013316	Thoracic Oncology Research Group 2014 WHO ICTRP: Randomized phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard care +/- continuous gefitinib treatment beyond progression in patients with advanced NSCLC after 1st line treatment with gefitinib(TORG1019) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013316	Population
231	JPRN-UMIN000013354	National Cancer Center Hospital East 2014 WHO ICTRP: Randomized phase II study of carboplatin + paclitaxel + bevacizumab or cisplatin + pemetrexed + bevacizumab in patients with previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (CLEAR study) - Randomized phase II study of CBDCA + PTX + BEV or CDDP + PEM + BEV in patients with previously untreated locally advanced or metastatic non-sq NSCLC (CLEAR study) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013354	Population
232	JPRN-UMIN000013387	Lung Cancer Experts Network (LCEN) 2014 WHO ICTRP: A phase II study comparing carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with pemetrexed in elderly patients with advanced epidermal growth factor receptor non-squamous non-small-cell lung cancer (LCEN1301) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013387	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
233	JPRN-UMIN000014477	National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Department of Respiratory Medicine 2014 WHO ICTRP: Feasibility study of pemetrexed / bevacizumab / erlotinib in chemotherapy naïve patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014477	Population
234	JPRN-UMIN000015414	Department of Thoracic Oncology Osaka Medical Center for Cardiovascular diseases 2014 WHO ICTRP: Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	Population
235	JPRN-UMIN000015467	Department of Thoracic Oncology Osaka Medical Center for Cardiovascular diseases 2014 WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib plus bevacizumab and inserted cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab as a 1st-line treatment for advanced non-squamous, non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015467	Population
236	JPRN-UMIN000015582	North East Japan Study Group (NEJSG) 2014 WHO ICTRP: Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	Population
237	JPRN-UMIN000016173	Kurashiki Central Hospital 2015 WHO ICTRP: A phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer without EGFR mutation nor ALK fusion gene in salvage setting https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173	Population
238	JPRN-UMIN000016383	Dept. Respiratory Medicine, Osaka Police Hospital 2015 WHO ICTRP: Phase II study of docetaxel monotherapy plus primary prophylaxis with pegfilgrastim for pre-treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016383	Intervention
239	JPRN-UMIN000016391	Tohoku University Hospital 2015 WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for elderly patients with EGFR mutated advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016391	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
240	JPRN-UMIN000016550	International University of Health and Welfare Respiratory Disease Center 2015 WHO ICTRP: Untreated IIIB/IV period with the EGFR mutation in the gene, phase II study of Gefitinib and the pemetrexed / bevacizumab combination maintenance therapy after Gefitinib and the cisplatin / pemetrexed / bevacizumab combination induction therapy for non-squamous epithelium non-small cell lung cancer of the latter recurrence - Untreated IIIB/IV period with the EGFR mutation in the gene, phase II study https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016550	Population
241	JPRN-UMIN000017791	Dept. Respiratory Medicine, Osaka Police Hospital 2015 WHO ICTRP: Phase II trial of gemcitabine monotherapy in the third or further line for pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017791	Intervention
242	JPRN-UMIN000017854	Kyushu University Hospital 2015 WHO ICTRP: Phase I study of cisplatin + pemetrexed in combination with salazosulfapyridine targeting cancer stem cells in advanced non-squamous non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017854	Population
243	JPRN-UMIN000020242	Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 2015 WHO ICTRP: A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study) - A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020242	Population
244	JPRN-UMIN000021133	West Japan Oncology Group 2016 WHO ICTRP: A randomized phase II study comparing nivolumab with the combination of carboplatin and pemetrexed for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutants non-squamous non-small cell lung cancer acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor from causes other than T790M.(WJOG8515L) - A randomized phase II study comparing nivolumab with the combination of CBDCA and PEM for EGFR mutants NSCLC acquired resistance to EGFR-TKI from causes other than T790M.(WJOG8515L) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021133	Population
245	JPRN-UMIN000021813	Thoracic Oncology Research Group 2016 WHO ICTRP: A phase III study comparing nivolumab with nivolumab plus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II/III trial (TORG1630) - NIV vs NIV+DTX Phase II/III (CONDUCT study) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021813	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
246	JPRN-UMIN000023176	Kurashiki central hospital 2016 WHO ICTRP: Safety and feasibility study of hyper short-hydration with furosemide in cisplatin combined chemotherapy https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023176	Population
247	JPRN-UMIN000023763	Division of Medical Oncology Department of Internal Medicine Teikyo University School of Medicine 2016 WHO ICTRP: The Phase II study on the efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel with 3 rd line therapy or more of advanced or recurrent non-small cell lung cancer after disease progression on 2nd line therapy or more - The Phase II study on the efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel with 3 rd line therapy or more of advanced or recurrent non-small cell lung cancer after disease progression on 2nd line therapy or more https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023763	Komparator
248	JPRN-UMIN000024438	Lung Oncology Group in Kyushu (LOGIK)/North East Japan Study Group(NEJSG) 2016 WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrioso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene - TAKUMI Trial (LOGIK1604/NEJ032A) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Population
249	JPRN-UMIN000024551	Kyoto prefectural University of Medicine 2016 WHO ICTRP: PhaseII study of the efficacy of DOCETAXEL plus RAMUCIRUMAB for NSCLC with brain metastasis - PhaseII study of DOCETAXEL plus RAMUCIRUMAB for NSCLC with brain metastasis https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024551	Intervention
250	JPRN-UMIN000027223	Osaka City University Department of Respiratory Medicine 2017 WHO ICTRP: A phase II study of docetaxel plus ramcirumab with pegfilgrastim in treated patients with advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027223	Population
251	JPRN-UMIN000029476	North East Japan Study Group (NEJSG) 2017 WHO ICTRP: Phase II study of combination chemotherapy of Carboplatin, Pemetrexed, Bevacizumab and Erlotinib in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR active mutation. - Phase II study of 4-drug combination chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR active mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029476	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
252	JPRN-UMIN000030603	Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu university school of medicine 2018 WHO ICTRP: Phase II trial of docetaxel plus ramucirumab combination therapy in patients with advanced EGFR gene mutation positive advanced stage non-squamous cell nonsmall cell lung cancer (HSR 1701) - Phase II trial of docetaxel plus ramucirumab combination therapy in patients with advanced EGFR gene mutation positive advanced stage non-squamous cell nonsmall cell lung cancer (HSR 1701) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030603	Komparator
253	JPRN-UMIN000031584	West Japan Oncology Group 2018 WHO ICTRP: Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. (EMERALD study) (WJOG10317L) - RAM+DOC vs Atezo (EMERALD study)(WJOG10317L) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031584	Intervention
254	JPRN-UMIN000000539	West Japan Oncology Group 2006 WHO ICTRP: Phase III study of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer with EGFR mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000539	Komparator
255	JPRN-UMIN000001738	Thoracic Medical Oncology, National Cancer Center Hospital 2009 WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib therapy inserted by chemotherapy as first line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001738	Population
256	JPRN-UMIN000001780	West Japan Oncology Group 2009 WHO ICTRP: Phase I/II study of intermittent erlotinib in combination with docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001780	Population
257	JPRN-UMIN000002314	National Hospital Organization Headquarters Center for Support and Education of Clinical Research 2009 WHO ICTRP: Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel for patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002314	Intervention
258	JPRN-UMIN000002453	Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital 2010 WHO ICTRP: 2nd-line Tarceva+ALIMTA for EGFR mutation negative non-small, non-squamous lung cancer (TALIMTA STUDY) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002453	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
259	JPRN-UMIN000002622	Kobe Lung Cancer Oncology Study Group (KLOG) 2009 WHO ICTRP: Pemetrexed Monotherapy for Performance Status 2 Patients in Treatment of Non-Small and Non-Squamous Cell Lung Cancer Patients Without EGFR Mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002622	Population
260	JPRN-UMIN000002789	North East Japan Study Group/The Tokyo Cooperative Oncology Group 2009 WHO ICTRP: Randomized phase II study of continuous gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations (NEJ005/TCOG0902) - Continuous gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in NSCLC with EGFR mutations https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002789	Population
261	JPRN-UMIN000002846	Hokkaido Lung Cancer Study Group 2009 WHO ICTRP: Phase II study of pematrexed plus carboplatin in previously untreated non-small cell, non-squamous cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002846	Population
262	JPRN-UMIN000003354	Kanagawa Cancer Center 2010 WHO ICTRP: A phase II study of carboplatin plus pemetrexed followed by gefitinib for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003354	Population
263	JPRN-UMIN000003393	Central Japan Lung Study Group 2010 WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer without EGFR Mutation (CJLSG0906) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003393	Population
264	JPRN-UMIN000003394	Central Japan Lung Study Group 2010 WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation (CJLSG0907) - Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003394	Population
265	JPRN-UMIN000003712	Osaka Lung Cancer Study Group 2010 WHO ICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and EGFR-TKI in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Failing EGFR-TKIs https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003712	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
266	JPRN-UMIN000003736	Central Japan Lung Study Group 2010 WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer without EGFR Mutation (CJLSG0909) - Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer without EGFR Mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003736	Population
267	JPRN-UMIN000003737	Central Japan Lung Study Group 2010 WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation (CJLSG0910) - Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003737	Population
268	JPRN-UMIN000003808	Osaka Lung Cancer Study Group 2010 WHO ICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and Gefitinib in Chemotherapy Naive Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutations of EGFR https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003808	Population
269	JPRN-UMIN000003855	Department of Thoracic Oncology Kanagawa Cancer Center 2010 WHO ICTRP: Phase II study of cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab for EGFR mutation negative or unknown stage III/IV non-small-cell lung cancer (non-squamous cell lung cancer) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003855	Population
270	JPRN-UMIN000004635	Kochi University, School of Medicine, Department of Hematology and Respiratory Medicine 2010 WHO ICTRP: A Phase II first-line study of Carboplatin plus Pemetrexed in elderly patients with advanced non-small, non-squamous cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004635	Population
271	JPRN-UMIN000004686	Niigata Lung Cancer Treatment Group 2010 WHO ICTRP: A phase II study of Carboplatin+Pemetrexed +Bevacizumab for gefitinib refractory NSCLC patients with mutated EGFR - A phase II study of Carboplatin+Pemetrexed +Bevacizumab for gefitinib refractory NSCLC patients with mutated EGFR https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004686	Population
272	JPRN-UMIN000004731	Central Japan Lung Study Group 2010 WHO ICTRP: Phase II study of carboplatin and pemetrexed plus bevacizumab after failure of first-line EGFR TKI therapy for non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004731	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
273	KCT0003069	Yonsei University Health System, Severance Hospital 2018 WHO ICTRP: A phase III, randomized, multi-center study to determine the efficacy of the intercalating combination treatment of chemotherapy and gefitinib or chemotherapy as adjuvant treatment in NSCLC with common EGFR mutations https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003069	Population
274	KCT0004043	Samsung Medical Center 2019 WHO ICTRP: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL+BEVACIZUMAB COMPARED WITH PEMETREXED + CISPLATIN OR CARBOPLATIN WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH ACTIVATING EGFR MUTATION OR ALK TRANSLOCATION https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004043	Population
275	KCT0005588	Yonsei University Health System, Severance Hospital 2020 WHO ICTRP: 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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005588	Population
276	NTR4410	Stichting NVALT studies Luijbenstraat 15 5211 BR Den Bosch The Netherlands 2014 WHO ICTRP: A randomized phase III study of erlotinib compared to intercalated erlotinib with cisplatinum pemetrexed as first-line therapy for advanced EGFR mutated non-small-cell lung cancer. The NVALT-17 study - NVALT-17 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4410	Population
277	PER-004-16	Merck KGaA 2016 WHO ICTRP: A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum-based doublet as a first-line treatment of recurrent or Stage IV PD-L1+ non-small-cell lung cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16	Population
278	PER-025-20	AstraZeneca AB 2020 WHO ICTRP: PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF OSIMERTINIB WITH OR WITHOUT PLATINUM PLUS PEMETREXED CHEMOTHERAPY, AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATION - POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (FLAURA2) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-20	Population
279	PER-071-15	ASTRAZENECA - PERU2016 WHO ICTRP: A PHASE III RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, GLOBAL STUDY OF MEDI4736 IN COMBINATION WITH TREMELIMUMAB THERAPY VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) (NEPTUNE) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
280	PER-091-20	AstraZeneca AB 2021 WHO ICTRP: A PHASE III, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE, 3-ARM STUDY OF NEOADJUVANT OSIMERTINIB AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY ALONE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATION POSITIVE, RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NEOADAURA) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-091-20	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Year of registration</i>			

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 4-154 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 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E Tabelle 4-154: Studiendesign und -methodik für Studie CHRYSALIS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p><i>Eine Phase 1-, „erstmalig in Menschen“-, Open-Label-, Dosisesskalationsstudie zu JNJ-61186372, ein humaner bispezifischer EGFR- und cMET-Antikörper in Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom</i></p> <p>Die Studie ist in zwei Teile geteilt. Im ersten Teil (Monotherapie und Kombinationstherapie in Dosierungseskalation) war das primäre Ziel, eine empfohlene Phase 2-Dosis für Amivantamab allein oder in Kombination mit Lazertinib festzusetzen. Im zweiten Teil der Studie (Expansion) war das primäre Ziel (1) die Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Amivantamab Monotherapie in der empfohlenen Phase-2-Dosierung zu bestimmen und (2) Schätzung der Anti-Tumoraktivität von Amivantamab Monotherapie in der empfohlenen Phase-2-Dosierung in selektierten Patientenpopulationen von Patienten mit EGFR- oder MET-Mutationen, welche nach Behandlung mit dem Behandlungsstandard progredient geworden sind. Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zu bewerten. Dabei werden selektierte Populationen mit EGFR- oder MET-Mutationen betrachtet.</p> <p>Sekundäre Studienziele waren die Bewertung von Amivantamab in Kombination mit dem investigativen TKI der dritten Generation Lazertinib oder in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.</p> <p>Dieser Bericht enthält die Ergebnisse erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC mit einer EGFR Exon-20-ins, die bereits mit einer platinbasierten Therapie vorbehandelt wurden und innerhalb der Studie mit Amivantamab Monotherapie behandelt werden (n=114).</p>
2	Hintergrund / Rationale	<p><u>Rationale für Amivantamab-Monotherapie</u></p> <p>Obwohl Patienten mit einem NSCLC mit spezifischen Mutationen im EGFR-Gen zunächst gut auf die Behandlung mit Behandlung mit EGFR-Inhibitoren wie Erlotinib, Afatinib und Osimertinib ansprechen, erwerben die meisten Patienten eine Resistenz über eine EGFR-Punktmutation an einer zweiten Stelle und/oder eine erhöhte Aktivierung des cMet-Signalwegs. Neuere Daten deuten darauf hin, dass sich diese Signalwege gegenseitig kompensieren, wenn ein Signalweg gehemmt wird, was zu einer "Kinase-Switch"-Wirkstoffresistenz führt. Eine Hemmung der beiden Signalwege in Kombination kann daher die Gesamtwirksamkeit verbessern, indem die kompensatorische Aktivierung der Signalwege beschränkt wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>JNJ-61186372 hat präklinische Aktivität gegen Tumore mit den primären EGFR-aktivierenden Mutationen, den T790M-Resistenz-EGFR-Mutationen, Wildtyp-EGFR-Überexpression und der Aktivierung des cMet-Signalwegs gezeigt. Die In-vitro-Aktivität gegen die C797S-Resistenzmutation im EGFR-Gen wurde ebenfalls beobachtet. Darüber hinaus haben vorläufige klinische Daten Aktivität von JNJ-61186372 bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC gezeigt, einschließlich solcher deren Tumore Resistenzmechanismen gegen TKI der dritten Generation (z.B. Osimertinib) entwickelt haben. Diese Resistenzmechanismen umfassen sowohl die EGFR-C797S-Resistenzmutation als auch die cMet-Amplifikation. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass JNJ-61186372 für die Behandlung von EGFR-mutiertem NSCLC nützlich sein könnte, insbesondere bei Patienten mit einer Erkrankung, die derzeit nicht auf eine TKI-Therapie ansprechen.</p> <p><u>Rationale für Indikation von Interesse</u></p> <p>Es besteht ein ungedeckter Bedarf für die Behandlung des fortgeschrittenem NSCLC mit einer EGFR Exon-20-ins bei Patienten, die mit einer platinbasierten Therapie vorbehandelt wurden.</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien (für alle Kohorten)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten müssen ein Alter von mindestens 18 Jahren sowie das Alter für die rechtlich mögliche Einverständniserklärung im jeweiligen Rechtssystem erreicht haben. 2. Patienten müssen an einem histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC erkrankt sein, welches metastasiert oder nicht operabel ist. Patienten müssen entweder nach der vorherigen Standardtherapie für eine metastasierte Erkrankung eine Progression erlitten haben (Kohorte C und MET-1: EGFR TKI, Kohorte D und MET-2: platinbasierte Therapie), und andere verfügbare Therapien müssen durch den Arzt oder den Patienten abgelehnt worden sein. In den Fällen, in welchen Patienten die verfügbaren Therapien abgelehnt haben, muss dieses in den Studiendokumenten dokumentiert werden. Für Teil 1 Therapie Kombination: Patienten müssen an einem histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC m erkrankt sein, welches metastasiert oder nicht operabel ist und für eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Pemetrexed, entsprechend der jeweiligen Standardtherapie, geeignet sein und willens sein, zusätzlich die experimentelle Therapie mit Amivantamab zu erhalten. 3. Ausschließlich für Teil 1 Eskalation der Kombinationstherapie mit Lazertinib: Patienten müssen mit einer EGFR Exon 19del oder einer L858R Aktivierungsmutation diagnostiziert sein und <ol style="list-style-type: none"> a. Behandlungsnaiv für die metastasierte Erkrankung sein, ohne Zugang zu TKI dritter Generation in der ersten Behandlungslinie, oder b. nach der Behandlung mit TKI erster (Erlotinib oder Gefitinib) oder zweiter (Afatinib) Generation eine Progression erlitten haben und nicht geeignet für die Kohorte MET-1, oder c. mit einem TKI dritter Generation (z.B. Osimertinib) in der ersten oder zweiten Behandlungslinie behandelt worden sein und nicht geeignet für die Kohorten C oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">MET-1</p> <p>Für Teil 1 Therapie Kombinationskohorte: Patienten können mit einer EGFR-Mutation oder EGFR-Wildtyp-Mutation des NSCLC diagnostiziert sein.</p> <p>Ausschließlich für Teil 2: Patienten müssen ebenfalls eine Erkrankung mit einer vorher diagnostizierten aktivierenden EGFR-Mutation (einschließlich Inhibitor sensitiven Primärmutationen wie Exon 19-Deletion und L858R [Kohorten C, E und MET-1] aufweisen, als auch Mutationen resistent gegen auf dem Markt befindliche TKI wie Exon-20-Insertionen [Kohorten C, D und MET-1], oder aktivierende cMet-Exon 14-Skipping-Mutationen [Kohorte MET-2]) sein. Die Dokumentation der primären aktivierenden EGFR- oder cMet-Mutationsausprägung durch die Testung durch ein Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) zertifiziertes Labor (oder äquivalent) ist vorgeschrieben.</p> <p>4. Für Teil 1: Patienten müssen eine auswertbare Erkrankung haben. Für Teil 2: Patienten müssen eine messbare Erkrankung entsprechend RECIST v1.1. Kriterien haben.</p> <p>5. Kohorte A und B (geschlossen mit Protokoll Amendment 4): Die EGFR-mutierte Erkrankung der Patienten muss kürzlich in Folge der Behandlung mit einem vermarkteten EGFR-Inhibitor progredient sein. Ausnahme: Bei Patienten, die mit Mutationen diagnostiziert wurden, die mit <i>de novo</i> EGFR Inhibitor Resistenz assoziiert sind (z.B. Exon-20-Insertion), ist lediglich eine vorherige Therapie mit platin-basierter Therapiekombination nötig.</p> <p>Kohorte C: Patienten mit primär EGFR-mutierter Erkrankung, mit einer dokumentierten EGFR-Alteration (z.B. C797S), die resistent gegen eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI der dritten Generation waren (z.B. Osimertinib). In Patienten mit primärer Exon-20-Insertions-Erkrankung kann die dokumentierte EGFR-Alteration der Behandlung mit einem TKI mit bekannter Aktivität gegen Exon-20-Insertion-Erkrankung folgen (z.B. Pozitotinib). Beispiele für zulässige EGFR-Mutationen können dem Attachment 3 des klinischen Studienprotokolls entnommen werden.</p> <p>Kohorte D: Patienten müssen mit einer EGFR Exon-20-Insertion diagnostiziert sein und dürfen keine vorherige Behandlung mit einem TKI mit bekannter Aktivität gegen Exon-20-Insertion-Erkrankung erhalten haben (z.B. Pozitotinib).</p> <p>Kohorte MET-1: Patienten mit dokumentierter primärer EGFR-mutierter Erkrankung und dokumentierter MET-Amplifikation oder MET-Mutation nach Progression jeglicher EGFR-TKI. Patienten mit Erkrankung, die sowohl durch MET-Amplifikation als auch EGFR-Resistenz-Mutationen gegenüber vorheriger Behandlung mit EGFR-TKI der dritten Generation charakterisiert sind, werden präferiert in Kohorte C eingeordnet. Patienten können platin-basierte Therapie erhalten haben oder intolerant gegen diese sein.</p> <p>Kohorte MET-2: Patienten mit dokumentierter primärer MET-Exon 14-Skipping-Mutation des NSCLC.</p> <p>Kohorte E (Kombination von Amivantamab und Lazertinib): Patienten müssen mit den aktivierenden Mutationen EGFR Exon 19del oder L858R diagnostiziert sein und nach der Erst- oder Zweitlinienbehandlung mit einem TKI der dritten Generation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(z.B. Osimertinib) eine Progression erlebt haben.</p> <p>6. Patienten müssen einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 haben.</p> <p>7. Patienten müssen Organfunktion, Knochenmarkfunktion und Kriterien von Laborparametern erfüllen, die im klinischen Studienprotokoll spezifiziert sind. Sie müssen diese erfüllen ohne in den sieben Tagen vor dem Test eine Bluttransfusion, eine Thrombozyten-Transfusion oder Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) erhalten zu haben (siehe klinisches Studienprotokoll)</p> <p>8. a) Frauen im potenziell nicht-gebärfähigen Alter: Postmenopausal (>445 Jahre mit Amenorrhoe für mindestens 12 Monate); permanente Sterilisation (z.B. ilaterale Tuben Okklusion [einschließlich Tubenligaturen im Einklang mit lokalen Vorschriften], Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie); oder sonst nicht schwanger werden können, b) Frauen im potenziell gebärfähigen Alter: konsequentes Praktizieren effektiver Methoden der Empfängnisverhütung mit lokalen Vorschriften bezüglich der Anwendung von Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien, wie im Folgenden beschrieben: (1) Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten abstinenz zu sein (sofern es sich mit dem präferierten und herkömmlichen Lebensstandard des Studienteilnehmers deckt), welches definiert ist als während und bis sechs Monate nach der letzten Einnahme der Studiensubstanz entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten . Regelmäßige Abstinenz (Kalender, sympto-thermale Methoden, Methoden nach dem Eisprung) wird nicht als akzeptable Methode der Empfängnisverhütung. (2) Oder haben einen einzigen Partner welcher der vasktomisiert ist. (3) Praktizieren zwei Methoden zuverlässiger Kontrazeption, inkluisver einer hocheffizienten Methode (z.B. etablierte Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Verhütungsmethoden; Platzierung eines Intrauterinpressars oder Intrauterinsystems UND einer zweiten Methode (z. B. Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen oder Verschlusskappe [z.B. Diaphragma] mit Spermizid Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen). Studienteilnehmer müssen das Einverständnis erteilen die Kontrazeption während der Studie und bis sechs Monate nach der letzten Studienmedikation einzuhalten. Hinweis: Wenn sich das Gebärpotenzial nach Beginn der Studie ändert (z. B. wenn eine Frau, die nicht heterosexuell aktiv ist, aktiv wird, prämenarchale Frau erlebt Menarche), muss die Frau eine hochwirksame Methode der Kontrazeption anwenden, wie oben beschrieben.</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase 14 Tage vor Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen.</p> <p>10. Frauen müssen zustimmen, keine Eizellen für Zwecke der künstlichen Befruchtung während und bis sechs Monate nach der letzten Einnahme der Studiensubstanz zu verwenden.</p> <p>11. Männer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuellen Verkehr</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben, müssen zustimmen, hocheffektive Formen der Verhütung zu verwenden (Spezifikationen siehe Punkt 8 bzw. klinisches Studienprotokoll). Männliche Partner welcher vasektomisiert sind müssen trotzdem ein Kondom (mit oder ohne Spermiziden) benutzen, doch der weibliche Partner ist nicht verpflichtet eine Kontrazeption zu benutzen.</p> <p>12. Patienten müssen willens und in der Lage sein den Spezifikationen und Vorschriften des Studienprotokolls zu folgen, inklusive das Einverständnis von sowohl männlichen als auch weiblichen Studienteilnehmern während und bis sechs Monate nach der letzten Einnahme der Studiensubstanz Verhütung zu verwenden.</p> <p>13. Alle Patienten müssen eine Einverständniserklärung unterzeichnen, welche beinhaltet, dass er oder sie Zweck der Studie und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen, inklusive der Anforderungen Informationen während der Follow-Up Periode zur Verfügung zu stellen.</p> <p>14. Patienten, die für Teil 2 der Studie in Frage kommen, müssen einer Tumorbiopsie vor der Behandlung zustimmen (oder äquivalente archivierte Material einreichen). Außerdem müssen sie einer Tumorbiopsie und der Entnahme einer Blutprobe für die ctDNA-Analyse zum Zeitpunkt der Erkrankungsprogression zustimmen. Für Patienten in den Kohorten C, MET-1, MET-2 und E muss äquivalentes Vorbehandlungs-Tumorgewebe nach der Progression mit der letzten systemischen Krebsbehandlung eingeholt werden.</p> <p>Ausschlusskriterien: Probanden, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.</p> <p>1. Patient hat unkontrollierte interkurrente Erkrankung, inklusive aber nicht ausschließlich schlecht kontrollierter Bluthochdruck oder Diabetes, eine aktuell aktive Infektion (z.B. hat die Beendigung von allen Antibiotika mindestens eine Woche vor der ersten Verabreichung der Studiensubstanz beendet) oder psychische Erkrankung/soziale Situation, welche die Compliance der Anforderungen der Studien beeinflussen könnte. Patienten mit Begleiterkrankungen, die kontinuierliche Sauerstofftherapie erfordert, werden ausgeschlossen.</p> <p>Für Teil 1 Therapie Kombinationskohorte: Zusätzlich werden Patienten mit aktiver blutender Diathese ausgeschlossen.</p> <p>2. Patient hatte bereits frühere Therapien, zielgerichtete Krebstherapie, Immuntherapie oder Behandlung mit einer experimentellen Behandlung, die gegen die Krebserkrankung gerichtet ist, innerhalb von zwei Wochen oder vier Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor der ersten Administration der Studienmedikation. Für Substanzen mit langen Halbwertszeiten wird eine maximale geforderte Zeit seit der letzten Verabreichung von vier Wochen vorausgesetzt. Toxizität aus vorherigen Krebsbehandlungen sollten zur Baseline zum Ausmaß von Grad 1 oder weniger reduziert sein (außer Alopecia [jeder Grad], Grad ≤ 2 periphere Neuropathie und Grad ≤ 2 Hypothyreose).</p> <p>Für Teil 1 Eskalation der Kombinationsdosis: Jegliche vorherige Behandlung mit einer systemischen Krebsbehandlung, inklusive aber nicht ausschließlich anti-PD-1, anti-PD-L1 und anti-CTLA-4</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Substanzen.</p> <p>Für Teil 1 Therapie Kombinationskohorte: Jegliche vorherige Behandlung mit einer systemischen anti-Krebs Immuntherapie in den letzten drei Monaten oder lokale Radiotherapie der Lunge innerhalb der letzten sechs Monate</p> <p>Ausschließlich für Teil 2:</p> <p>Kohorten A und B: Eine vorherige Behandlung für metastasierte Erkrankung ist nicht zugelassen, außer der Tumor enthält <i>de novo</i> Resistenzen zu EGFR-TKI (z.B. Exon-20-Insertionen).</p> <p>Kohorten C und MET-1: Vorherige Behandlung mit mehr als zwei Linien zytotoxischer Therapie für metastasierte Erkrankung (Erhaltungstherapie nicht eingeschlossen).</p> <p>Kohorte D: Vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI mit Aktivität gegen EGFR Exon-20-Insertionen (wie Poziotinib).</p> <p>Kohorte E (Kombination Amivantamab und Lazertinib): Jegliche vorherige Behandlung im metastasiertem Setting mit einer anderen Therapie als EGFR-TKI erster, zweiter oder dritter Generation. Limitierte vorherige Behandlung mit einer platinbasierten Therapie im metastasiertem Setting ist in Kohorte E erlaubt, wenn sie nicht mehr als zwei Zyklen betragen hat und vor der Administration des ersten EGFR-TKI erfolgt ist.</p> <p>Hinweis: Lokalisierte Radiotherapie für palliative Zwecke muss mindestens sieben Tage vor der Behandlung mit der Studienmedikation beendet sein.</p> <p>3. Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen. Patienten mit definitiven, lokal behandelten Metastasen, die seit mindestens zwei Wochen klinisch stabil und asymptomatisch sind und die keine oder eine niedrig dosierte Behandlung mit Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison oder äquivalent) für mindestens zwei Wochen vor der Studienbehandlung erhalten, sind geeignet. Ausnahme: Patienten mit asymptomatischen, unbehandelten Hirnmetastasen, jede weniger als 1 cm Durchmesser, können geeignet sein für die Kombinationstherapie mit Amivantamab und Lazertinib in Teil 1 Eskalation der Kombinationsdosis oder Teil 2 Kombination der Expansionskohorte E.</p> <p>4. Patient hat innerhalb von drei Jahren vor der Untersuchung eine andere bösartige Erkrankung als die zu untersuchende Krankheit vor dem Screening (Ausnahmen sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinome der Haut, Gebärmutterhalskrebs oder eine bösartige Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes in Übereinstimmung mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors als geheilt oder mit minimalem Rezidivrisiko innerhalb eines Jahres nach Screening gilt).</p> <p>5. Proband hat eine klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Diagnose einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studiensubstanz oder eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studiensubstanz: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation oder ein akutes Koronarsyndrom. Klinisch nicht-signifikante Thrombosen, wie z.B. nicht-obstruktive Katheter-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>assozierte Gerinnsel, gelten nicht als Ausschlussgrund.</p> <ol style="list-style-type: none"> b. Verlängertes QTcF-Intervall >480 msec, klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen oder elektrophysiologische Erkrankung (z. B. Platzierung eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators oder Vorhofflimmern mit unkontrollierter Frequenz). Hinweis: Probanden mit Herzschrittmachern, die klinisch stabil sind, sind teilnahmeberechtigt. c. Unkontrollierte (persistierende) Hypertonie: systolischer Blutdruck >180 mm Hg; diastolischer Blutdruck >100 mm Hg. d. Kongestive Herzinsuffizienz definiert als New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV (Attachment 2 des klinischen Studienprotokolls) oder Krankenhausaufenthalt wegen kongestiver Herzinsuffizienz (jede NYHA-Klasse) innerhalb von sechs Monaten vor dem ersten Studientag. e. Perikarditis/klinisch signifikanter Perikarderguss f. Myokarditis g. Nur für Patienten mit Kombinationstherapie: Baseline-LVEF-Ejektionsfraktion unterhalb der unteren Grenze der Normalität (LLN), ermittelt durch ein Screening-Echokardiogramm oder einen Multigated Acquisition (MUGA)-Scan. <ol style="list-style-type: none"> 6. Patient hat leptomeningeale Erkrankung. 7. Patient hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegen Amivantamab oder dessen Bestandteile, oder gegen Lazertinib oder dessen Bestandteile für Patienten die eine Kombinationstherapie erhalten. Für Teil 1 Therapie-Kombinationskohorte: Ein Patient, der Folsäure oder Vitamin B12-Supplementierung nicht verträgt, bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegen Carboplatin oder Pemetrexed oder ihre Bestandteile hat, oder jegliche Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Carboplatin oder Pemetrexed im Einklang mit lokalen Leitlinien und regulatorischen Zulassungen hat. 8. Patient hat eine experimentelle Studiensubstanz erhalten (einschließlich experimenteller Vakzine, aber ausschließlich Krebsbehandlungen [siehe Ausschlusskriterium 2]) oder nutzt invasive Medizintechnik innerhalb von sechs Wochen vor der geplanten ersten Gabe der Studiensubstanz. 9. Patient ist eine Frau und ist schwanger, in der Stillzeit oder plant während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation schwanger zu werden. 10. Patient ist ein Mann und plant ein Kind zu zeugen, während er in diese Studie eingeschlossen ist oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis der Studiensubstanz. 11. Patient hat oder wird eines der folgenden haben: <ol style="list-style-type: none"> a. Ein invasiver operativer Eingriff mit Eintritt in eine Körperhöhle, innerhalb von vier Wochen oder ohne vollständige Genesung vor Zyklus 1 Tag 1. Thorakozenese, falls erforderlich, und Perkutane Biopsie zur Entnahme von Tumorgewebe für die Baseline können weniger als vier Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt werden, sofern sich der Proband aus klinischer Sicht des Prüfarztes vor der ersten Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie ausreichend von der klinischen Prozedur erholt hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> b. Signifikante traumatische Verletzung innerhalb von drei Wochen vor Start von Zyklus 1 Tag 1 (alle Wunden müssen vor Tag 1 vollständig verheilt sein). c. Jeder medizinische Zustand, der eine intakte Wundheilungsfähigkeit erfordert und bei dem eine Gefährdung der Sicherheit des Probanden zu erwarten ist, wenn die Wundheilungsfähigkeit während der Verabreichung der Studiensubstanz stark eingeschränkt wäre. d. Erwartete große Operation während der Verabreichung der Studiensubstanz oder innerhalb von sechs Wochen nach der letzten Verabreichung der Studiensubstanz. <p>12. Patient hat einen medizinischen Umstand, für welchen die Behandlung mit der Studiensubstanz in der Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten liegt (z.B. Einschränkung der Lebensqualität) oder welcher die im Protokoll vorgeschriebenen Untersuchungen verhindern, einschränken oder verzerren könnte.</p> <p>13. Jegliches Studienpersonal, das im Zusammenhang mit dieser Studie steht.</p> <p>14. Patient hat zum Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Positive Hepatitis B (Hepatitis B Virus [HBV]) Oberflächenantigen (HBsAg) Hinweis: Probanden mit einer Vorgeschichte von HBV, die durch positive Hepatitis-B-Core-Antikörper nachgewiesen wurde, sind teilnahmeberechtigt, wenn sie beim Screening 1) ein negatives HBsAg und 2) eine HBV-DNA (Viruslast) unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze gemäß lokaler Tests aufweisen. Probanden mit einem positivem HBsAg aufgrund einer kürzlich erfolgten Impfung sind teilnahmeberechtigt, wenn die HBV-DNA (Viruslast) unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze gemäß lokaler Tests liegt. b. Positive Hepatitis C Antikörper (anti-HCV) Hinweis: Patienten mit einer Vorgeschichte von HCV, die eine antivirale Behandlung abgeschlossen haben und ein anschließend subsequentiell dokumentiertes HCV RNA unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze gemäß lokaler Tests aufweisen, sind teilnahmeberechtigt. c. Andere klinisch aktive infektiöse Erkrankungen der Leber <p>15. Patient hat eine Vorgeschichte positiver Antikörper auf den Humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder wird im Screening positiv auf HIV getestet.</p> <p>16. Der Proband hat eine schwere medizinische oder psychische Grunderkrankung (z. B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch), Demenz, einen veränderten mentalen Status oder ein anderes Problem, das die Fähigkeit des Probanden beeinträchtigen würde, die geplante Behandlung am Prüfzentrum zu erhalten oder zu tolerieren, die Einverständniserklärung zu verstehen, oder welche nach Ansicht des Prüfers die Teilnahme des Probanden an der Studie kontraindiziert oder die Ergebnisse der Studie verfälscht.</p> <p>17. Medizinische Vorgeschichte einer interstitiellen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																							
		<p>Lungenerkrankung (ILD), einschließlich medikamenteninduzierter ILD oder Strahlen-Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten zwei Jahre erforderte.</p> <p>Hinweis: Die Prüfarzte sollten sicherstellen, dass alle Kriterien für die Studieneinschreibung beim Screening erfüllt wurden vor der ersten Dosierung zum ersten Zyklus. Zum Zyklus eins, Tag eins sollte der Zustand des Studienteilnehmers mit seinen Ausgangswerten übereinstimmen, und er sollte regelmäßig verschriebene Medikamente eingenommen haben, sofern vom Studienarzt nicht anders verordnet. Wenn eine Statusänderung des Studienteilnehmers (einschließlich Laborergebnisse oder Erhalt zusätzlicher medizinischer Unterlagen) nach dem Screening aber vor der ersten Dosis der Studienmedikation auftritt, so dass nicht mehr alle Eignungskriterien erfüllt sind, kann bei Bedarf eine unterstützende Behandlung erfolgen, damit die Eignungskriterien erfüllt werden können und auch Labortests können einmal wiederholt werden, um festzustellen, ob der Studienteilnehmer sich zur Studienteilnahme eignet. Wenn die Aufnahmekriterien nach einer weiteren Bewertung nicht erfüllt sind, sollte der Studienteilnehmer von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Patienten welche aufgrund von Veränderungen ihres Zustands als geeignet eingeschätzt wurden und in Frage kommen, müssen eine neue Einverständniserklärung unterschreiben.</p>																																							
3b	Methoden der Rekrutierung	Keine Angabe																																							
3c	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	53 Studienzentren in 10 Ländern: Australien (n=3), China (n=1), Frankreich (n=5), Großbritannien (n=3), Japan (n=8), Kanada (n=1), Korea (n=8), Spanien (n=7), Taiwan (n=4), Vereinigte Staaten von Amerika (n=13)																																							
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prämedikationen</p> <p>Es sind verschiedene Prämedikationen vor der Behandlung mit Amivantamab möglich oder vorgeschrieben. Im ersten Zyklus muss Dexamethason oder Methylprednisolon, in allen Zyklen Diphenhydramine und Paracetamol verabreicht werden. Optionale Prämedikationen vor der Infusion schließen Dexamethason und Methylprednisolon sowie Ranitidin und Odansetron mit ein.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Vorgeschriebene Prämedikation (Kohorte mit Kombinations-Chemotherapie abweichend)</th> </tr> <tr> <th>Medikament</th> <th>Dosis</th> <th>Administration</th> <th>Dosierungszeitpunkt vor Verabreichung der Studienmedikation</th> <th>Zyklus/Tag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Glukokortikoide</td> <td>Dexamethason (10 mg) oder Methylprednisolon (40 mg)</td> <td>IV</td> <td>45 bis 60 Minuten</td> <td>Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 1 Tag 2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Antihistaminika</td> <td rowspan="2">Diphenhydramine (25 bis 50 mg) oder äquivalent</td> <td>IV</td> <td>15 bis 30 Minuten</td> <td rowspan="2">Alle</td> </tr> <tr> <td>Oral</td> <td>30 bis 60 Minuten</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Antipyretikum</td> <td rowspan="2">Paracetamol (acetaminophen 650 bis 1.000 mg) oder äquivalent</td> <td>IV</td> <td>15 bis 30 Minuten</td> <td rowspan="2">Alle</td> </tr> <tr> <td>Oral</td> <td>30 bis 60 Minuten</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Optionale Prämedikation</th> </tr> <tr> <td>Glukokortikoide</td> <td></td> <td>IV</td> <td>45 bis 60 Minuten</td> <td>Zyklus 1</td> </tr> </tbody> </table>	Vorgeschriebene Prämedikation (Kohorte mit Kombinations-Chemotherapie abweichend)					Medikament	Dosis	Administration	Dosierungszeitpunkt vor Verabreichung der Studienmedikation	Zyklus/Tag	Glukokortikoide	Dexamethason (10 mg) oder Methylprednisolon (40 mg)	IV	45 bis 60 Minuten	Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 1 Tag 2	Antihistaminika	Diphenhydramine (25 bis 50 mg) oder äquivalent	IV	15 bis 30 Minuten	Alle	Oral	30 bis 60 Minuten	Antipyretikum	Paracetamol (acetaminophen 650 bis 1.000 mg) oder äquivalent	IV	15 bis 30 Minuten	Alle	Oral	30 bis 60 Minuten	Optionale Prämedikation					Glukokortikoide		IV	45 bis 60 Minuten	Zyklus 1
Vorgeschriebene Prämedikation (Kohorte mit Kombinations-Chemotherapie abweichend)																																									
Medikament	Dosis	Administration	Dosierungszeitpunkt vor Verabreichung der Studienmedikation	Zyklus/Tag																																					
Glukokortikoide	Dexamethason (10 mg) oder Methylprednisolon (40 mg)	IV	45 bis 60 Minuten	Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 1 Tag 2																																					
Antihistaminika	Diphenhydramine (25 bis 50 mg) oder äquivalent	IV	15 bis 30 Minuten	Alle																																					
		Oral	30 bis 60 Minuten																																						
Antipyretikum	Paracetamol (acetaminophen 650 bis 1.000 mg) oder äquivalent	IV	15 bis 30 Minuten	Alle																																					
		Oral	30 bis 60 Minuten																																						
Optionale Prämedikation																																									
Glukokortikoide		IV	45 bis 60 Minuten	Zyklus 1																																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
			Dexamethason (10 mg) oder Methylprednisolon (40 mg)	Oral	60 bis 90 Minuten	Tag 8 und fortfolgend
		H2-antagonist	Ranitidine (50 mg) oder äquivalent	IV	15 bis 30 Minuten	Jeglicher
		Antiemetikum	Ondansetron (16 mg) oder äquivalent	IV	15 bis 30 Minuten	Jeglicher
			Ondansetron (8 mg) oder äquivalent	Oral	15 bis 30 Minuten	
		<p>Teil 1 der Studie (Dosiseskulation)</p> <p>Im ersten Teil dieser Studie findet die Dosisfindung statt. Angefangen bei 140 mg wird die Dosis eskaliert (350 mg, 700 mg, 1050 mg, 1400 mg, 1750 mg), soweit dies mit den Anforderungen des Studienprotokolls vereinbar ist.</p> <p>Teil 2 der Studie (festgelegte Dosis)</p> <p>Amivantamab Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1: Intravenöse Infusion von 1050/1400 mg Amivantamab einmal wöchentlich (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg). • Folgende Wochen: Zweiwöchentliche (alle zwei Wochen) Verabreichung intravenöse Infusion von 1050/1400 mg Amivantamab (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg). 				
5	Zielsetzung	Die Studie ist in zwei Teile geteilt. Im ersten Teil (Monotherapie und Kombinationstherapie in Dosierungseskalation) ist das primäre Ziel, eine empfohlene Phase 2-Dosis für Amivantamab allein oder in Kombination mit Lazertinib festzusetzen. Im zweiten Teil der Studie (Expansion) ist das Ziel die Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Amivantamab oder Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zu bewerten. Dabei werden selektierte Populationen mit EGFR- oder MET-Mutationen betrachtet.				
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate, ORR) definiert nach RECIST v.1.1 Kriterien wie durch Prüfarzt evaluiert <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) • Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate, CBR) • Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, TTF) <p>Patientenberichtete Endpunkte (eingesetzt ab Amendment 7 des Studienprotokolls im August 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment-Fragebogen (NSCLC-SAQ) • Patient Global Impression of Severity (PGIS) • Patient Global Impression of Change (PGIC) • European Quality of Life-5 Dimension Five Level (EQ-5D-5L) <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p>				

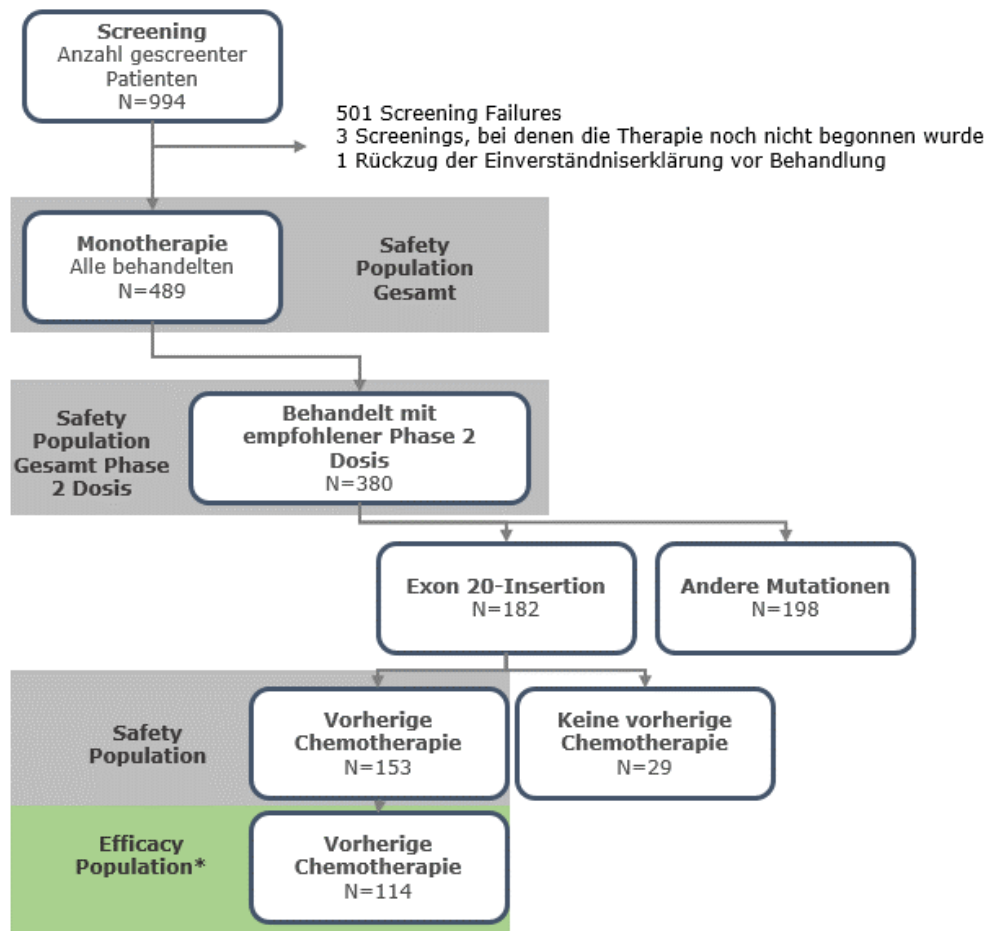
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle unerwünschten Ereignisse, alle unerwünschten Ereignisse für die definierten Subgruppen (UE) • Unerwünschte Ereignisse ≥ 3 (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisunterbrechung oder -reduktion führen • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Teil 1 Dosiseskulation: 3 bis 6 Patienten werden pro Dosierungsebene behandelt, basierend auf dem 3 + 3 Dosiseskulationsschema.</p> <p>Teil 2: Die maximale absolute Fallzahlgröße mit der empfohlenen Phase-2-Dosierung ist auf etwa 460 Patienten beschränkt. Dies schließt etwa 40 Patienten in Kohorte A, 20 Patienten in Kohorte B und jeweils bis zu 100 Patienten bei ausreichender zu beobachtender Wirksamkeit in den Kohorten C, D, MET-1 und MET-2 empfohlene Phase 2 Dosierung der Amivantamab-Monotherapie.</p> <p>Für die Kohorten C, D, MET-1 und MET-2 wird in jeder Kohorte ein zweistufiges Design angewendet. Eine Zwischenanalyse wird durchgeführt werden, wenn etwa 30 Patienten in jeder Kohorte aufgenommen wurden und ausreichend Daten zum Ansprechen vorliegen. Eine weitere Aufnahme in die Kohorten muss eventuell beendet werden, wenn in der ersten Stufe festgestellt wird, dass die Behandlungsoption im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen als ineffektiv betrachtet und/oder nicht gut vertragen wird. Die Nullhypothese ist, dass die Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rat, ORR) $\leq 15\%$ ist, und die Alternativhypothese ist, dass die ORR $\geq 30\%$ ist. Mit einem einseitigen Alpha von 2,5% und einer Power von 87,5% beträgt die Gesamtzahl von Patienten, die für jede Kohorte benötigt wird, 86 im Ansprechen evaluierbare Patienten. Ausgehend von der Annahme, dass etwa 15% nicht evaluierbar sind, werden in jede Kohorte etwa 100 Patienten eingeschlossen. Die Anzahl der Patienten könnte auf mehr als 100 ausgeweitet werden (Maximum von etwa 150) um Aktivitäten von Subpopulationen innerhalb der Kohorten weiter charakterisieren zu können.</p> <p>Die Fallzahlenbestimmung für die Subgruppe der Exon-20-Insertion mutierten NCSLC Patienten, die die Anforderung bestimmen müssen, eine vorherige Therapie mit einem Kombinationsregimen einer platinbasierten Therapie erhalten zu haben basiert auf der Nullhypothese, dass die ORR $\leq 12\%$ ist, und die Alternativhypothese ist, dass die ORR $\geq 2\%$ ist. Mit einem einseitigen Alpha von 2,5% und einer Power von 80% werden mindestens 60 Patienten in dieser Subgruppe benötigt. Es wird der Einschluss von etwa 100 Patienten angestrebt, um die Aktivität von Amivantamab in dieser Population charakterisieren zu können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse wird durchgeführt, wenn etwa 30 Patienten in jeder Kohorte aufgenommen wurden und ausreichend Daten zum Ansprechen vorliegen.</p> <p>Erster Datenschnitt 08. Juni 2020. Ein zweiter Datenschnitt erfolgt zum 08. Oktober 2020 (7). Ein dritter Datenschnitt erfolgte am 30. März 2021.</p> <p>Kriterien für den vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation einer klinischen oder radiographischen (RECIST v1.1 Kriterien) Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nicht akzeptable Toxizität • Generelle oder spezifische Veränderungen in der Erkrankung oder dem Zustand des Patienten, die eine weitere Behandlung des Patienten in der Meinung des Prüfarztes verhindern • Patient wird schwanger • Interkurrente Erkrankung die weitere Administration der Studiensubstanz verhindert • Patient verweigert die Behandlung mit der Studiensubstanz • Patient erhält konkurrierende (nicht im Protokoll erlaubte) systemische Krebsbehandlung • Non-Compliance mit der Studiensubstanz oder den Anforderungen der Studie
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Patienten wurden abhängig von ihrer Erkrankung und Vorbehandlung in verschiedene Kohorten eingeordnet (siehe Einschlusskriterien). In den verschiedenen Kohorten wurde teilweise eine Amivantamab Monotherapie, teilweise eine Kombinationstherapie mit Amivantamab verabreicht.
9	Verblindung	Die Studie war offen angelegt, weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit	<p>Das Analyseset ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Set mit allen behandelten Patienten (all treated analysis set) besteht aus allen Patienten, die wenigstens eine Dose erhalten haben. Die Analysen zur Sicherheit werden auf dem Set mit allen behandelten Patienten bestehen, in den folgenden Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Patienten mit der Phase 2 Dosierung: Alle Patienten in Teil 1 oder Teil 2 die mit der Monotherapie in der Phase 2 behandelt werden. ○ Patienten mit einer Exon-20-ins mit vorheriger Therapie: Patienten mit Exon-20-ins, die in Teil 1 oder Teil 2 der Studie mit der Phase 2 Dosierung behandelt werden und die eine Progression auf einer vorherigen Therapie mit einer platinbasierten Therapie erlitten haben (z.B. die Bildung von Metastasen innerhalb von 12 Monaten seit der letzten Verabreichung der platinbasierten Therapie). • Das Efficacy Set enthält alle Patienten, die ihre erste Dosis am oder vor dem 5. Februar 2020 erhalten haben und die eine lang genüge Beobachtungszeit haben, um die Wirksamkeitsanalysen durchführen zu können (z.B. entweder zwei post-Baseline Untersuchungen der Erkrankung hinsichtlich Wirksamkeit, oder hat Therapie aus jeglichem Grund abgebrochen, oder hat eine Krankheitsprogression/Tod vor der zweiten post-Baseline Untersuchung) <p>Wirksamkeitsanalysen werden basierend auf dem Efficacy Set innerhalb der folgenden Gruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Exon-20-ins mit vorheriger Therapie: Patienten mit Exon-20-ins, die in Teil 1 oder Teil 2 der Studie mit der Phase 2 Dosierung behandelt werden und die eine Progression auf einer vorherigen Therapie mit einer platinbasierten Therapie erlitten haben (z.B. die Bildung von Metastasen innerhalb von 12 Monaten seit der letzten Verabreichung der platinbasierten Therapie). ○ Patienten mit einer Exon-20-ins ohne vorherige Therapie: Patienten mit Exon-20-ins, die in Teil 1 oder Teil 2 der Studie mit der Phase 2-Dosierung behandelt werden und keine vorherige Therapie mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>platinbasierten Therapie erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Exon-20-ins mit der Phase 2 Dosierung: Alle Patienten mit einer Exon-20-ins in Teil 1 oder Teil 2, die mit der Monotherapie in der Phase 2 Dosierung behandelt werden. ○ Patienten mit einer Exon-20-ins, die nicht mit der Phase 2 Dosierung behandelt werden: Alle Patienten mit einer Exon-20-ins in Teil 1 oder Teil 2, die nicht mit der Phase 2 Dosierung behandelt werden ○ Alle Patienten in Teil 1: Alle Patienten, die mit der Monotherapie in Teil 1 behandelt werden. <ul style="list-style-type: none"> ● Das Pharmakokinetik Analyse Set besteht aus Patienten, die jegliche Menge der Studiensubstanz erhalten und mindestens eine evaluierbare Konzentrationsmessung von Amivantamab haben
11	Statistische Methoden	<p>Die statistische Signifikanz ist auf ein zweiseitiges Alpha von 0,05 festgelegt. Wo möglich, werden 95% Konfidenzintervalle vorgelegt. Für das Progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Therapieversagen wird die Kaplan-Meier-Methode angewendet, um die Verteilung festzustellen. Alle Todesfälle sowie die Todesursache werden tabellarisch festgehalten (für Todesfälle während des Studienzeitraums und bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studiensubstanz).</p>
Resultate		
12	Patientenfluss	<p>Siehe Anhang 4-E Abbildung 4-84 für den Verlauf der Patientenzahlen innerhalb der Studie.</p> <p>Der Status der Studienteilnehmer zum 30. März 2021 verteilte sich wie folgt:</p> <p>Safety-Population (153 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 43 Patienten haben die Studie abgeschlossen (28,1%) ● 95 Patienten werden weiter aktiv beobachtet (62,1%) ● 15 Patienten haben die Studie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Patient Lost to Follow-Up ○ 14 Patienten haben die Einverständniserklärung zurückgezogen <p>Efficacy-Population (114 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 39 Patienten haben die Studie abgeschlossen (34,2%) ● 61 Patienten werden weiter aktiv beobachtet (53,5%) ● 14 Patienten haben die Studie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 Patient Lost to Follow-Up ○ 13 Patienten haben die Einverständniserklärung zurückgezogen
13	Aufnahme / Rekrutierung (oder: Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung)	<p>Start der Studie: 27. Mai 2016 (Datum der ersten Unterschrift der Einverständniserklärung durch einen Studienteilnehmer)</p> <p>Datenschnitte: 08. Juni 2020, 08. Oktober 2020, 30. März 2021</p> <p>Studienende: Die Studie ist noch nicht beendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND 2004.		
NV: Nicht verfügbar		

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



*Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod)

Anhang 4-E Abbildung 4-84: Patientenfluss der Studie CHRYSLIS

Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, n bzw. N: Anzahl

Anhang 4-E Tabelle 4-155: Studiendesign und -methodik für Studie CRISP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)</p> <p>Zusammenfassung der Studie CRISP ist eine von der AIO-Studien-gGmbH in 2015 initiierte offene, nicht interventionelle, prospektive, multizentrische klinische Forschungsplattform. Es handelt sich um eine Studie, die alle relevanten Daten inklusive molekulare Testung und Outcomes von Patienten mit NSCLC (Stadium II-IV) erfasst.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund / Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund Kenntnisse zur Behandlungsrealität, z.B. Patientencharakteristika, Diagnose, Behandlung und Ergebnisse von unselektierten Patienten in der Praxis ist entscheidend für die Bewertung und Verbesserung die Qualität der Versorgung von Patienten mit nicht-kleinzelligem (NSCLC) Lungenkarzinom und kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC).</p> <p>Das Ziel von CRISP ist es, eine nationale Plattform für klinische Forschung einzurichten, um eine einheitliche Erfassung von molekularen Testungen sowie den Behandlungen und Erkrankungsverläufen von Patienten mit NSCLC und SCLC zu dokumentieren. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf den molekularen Biomarkertestungen vor Beginn der ersten Behandlungslinie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC. Die Daten sollen verwendet werden, um den aktuellen Behandlungsstandard festzustellen und Empfehlungen in Hinsicht auf Themenfeldern zu entwickeln, die verbessert werden können.</p> <p>Rationale zum Studiendesign k.A.</p>
3	Spezifische Zielsetzung	<p>Spezifische Zielsetzung Identifikation der Wirksamkeit und Sicherheit für spezifische Behandlungsoptionen separat und kombiniert bei Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab verglichen zum deutschen Behandlungsstandard (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) bei Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie.</p> <p>Präspezifizierte Hypothesen k.A.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	CRISP ist eine offene, nicht interventionelle, prospektive, multizentrische klinische Forschungsplattform. Es handelt sich um ein Register, das relevante Daten inklusive molekulare Testung und Ergebnisse von Patienten mit NSCLC erfasst.
5	Rahmen (Setting)	<p>Rahmen und Ort der Studie Es sind etwa 150 Studienzentren (Zertifizierte Zentren für Lungenkarzinom, umfassende Krebszentren, Krankenhäuser und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>onkologische Praxen) in Deutschland beteiligt.</p> <p>Zeitlicher Rahmen Der erste Patient für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung wurde am dem 27.04.2017 eingeschlossen. Das CRISP-Register rekrutiert fortlaufend neue Patienten und ist noch nicht abgeschlossen. Alle Patienten werden bis zum Tod beobachtet (PRO-Erhebung maximal drei Jahre).</p> <p>Projekte CRISP beinhaltet drei Projekte: Hauptprojekt, Satellite Stage I/II/III und Satellite SCLC. Das Hauptprojekt umfasst Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC. Das Projekt Satellite Stage I/II/III umfasst Patienten mit NSCLC im Stadium I/II/III. Das Projekt Satellite SCLC beinhaltet Patienten mit SCLC mit limitierten oder extensiven Stadium, sofern sie für eine weitere Behandlung (Operation, Radio-/Chemotherapie, systemische Therapie) oder BSC in Frage kommen.</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Einschlusskriterien für das CRISP-Register Generelle Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • In der Lage und bereit dazu, eine schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben und die Instrumente <p>Hauptprojekt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes NSCLC • Einverständniserklärung nicht später als vier Wochen nach dem Start der Erstlinienbehandlung oder nicht später als vier Wochen nach Diagnose für Patienten die BSC erhalten • Stadium IV, IIIC oder IIIB (UICC8), wenn Patient nicht für kurative Operation und/oder Radiochemotherapie geeignet ist • Systemische Therapie oder BSC <p>Satellite Stadium II/III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigtes NSCLC • Einverständniserklärung nicht später als vier Wochen nach der ersten Anti-Tumorbehandlung (inkludiert Operation und Radiotherapie) oder nicht später als vier Wochen nach Diagnose für Patienten die BSC erhalten (z.B. keine Anti-Tumortherapie = keine Operation, Radiotherapie oder systemische Therapie) • Stadium II, IIIA oder IIIB (UICC8) • Systemische (Chemo)Therapie und/oder Strahlentherapie und/oder Operation oder BSC <p>Satellite SCLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigtes SCLC • Einverständniserklärung nicht später als vier Wochen nach der ersten Anti-Tumorbehandlung (inkludiert Operation und Radiotherapie) oder nicht später als vier Wochen nach Diagnose für Patienten die BSC erhalten (z.B. keine Anti-Tumortherapie = keine Operation, Radiotherapie oder systemische Therapie) • Stadium II, IIIA oder IIIB (UICC8) • Systemische (Chemo)Therapie und/oder Strahlentherapie und/oder Operation oder BSC <p>Hauptprojekt: Es wird empfohlen, dass die Tumorproben der Patienten durch ein zertifiziertes molekularpathologisches Labor auf eine EGFR-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mutation in Exon 18 – 21, ALK-Rearrangement, ROS1-Rearrangement sowie PD-L1-Expression getestet werden, bevor die Therapie mit einer Erstlinienbehandlung begonnen wird.</p> <p>Ausschlusskriterien für das CRISP-Register</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde folgende Kohorte aus dem CRISP-Register betrachtet:</u></p> <p>Einschlusskriterien, sofern anwendbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC (Stadium IIIB/C, V) • EGFR Exon-20-ins • Alter \geq 18 Jahre • Versagen einer platinbasierten Therapie zu jeglichem Zeitpunkt ab der Diagnose des NSCLC • ECOG-Status 0 oder 1 • Hämoglobin \geq 10 g/dL, ANC \geq 1,5 x10⁹/L, Thrombozyten \geq 75 x10⁹/L, AST und ALT \leq 3 xULN, Gesamtbilirubin \leq 1,5 ULN (Probanden mit Gilbert-Syndrom können teilnehmen, wenn das konjugierte Bilirubin innerhalb der normalen Grenzen liegt), Serumkreatinin $<$ 1,5 xULN oder berechnete/gemessene Kreatinin-Clearance $>$ 50 mL/min/1,73m² <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Transfusionen oder Verwendung von G-CSF innerhalb von 7 Tagen vor dem Test <p>Ausschlusskriterien, sofern anwendbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historie von kardiovaskulären Komorbiditäten <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 4 Wochen ○ Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation oder akutes Koronarsyndrom ○ Syndrom innerhalb von 6 Monaten • Unbehandelte Hirnmetastase • Vorherige Behandlung mit TAK788, Pozitotinib, HM781-36B, oder NOV120101 • Andere primäre Krebsdiagnosen (mit Ausnahme von Hautkrebs, außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Gebärmutterhalskrebs in situ) innerhalb von 3 Jahren • Leptomeningeale Erkrankung • HBV, HCV, andere infektiöse Lebererkrankungen oder HIV • Vorherige Historie mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) in der Anamnese, einschließlich medikamenteninduzierter ILD oder Bestrahlung Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva über einen längeren Zeitraum erfordert • Behandlung mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 2 Jahre • Keine Anämien, Aplasie/Neutropenie, Blutungsneigung sowie chronische Leber- und Niereninsuffizienz • ECOG-Status \geq 2

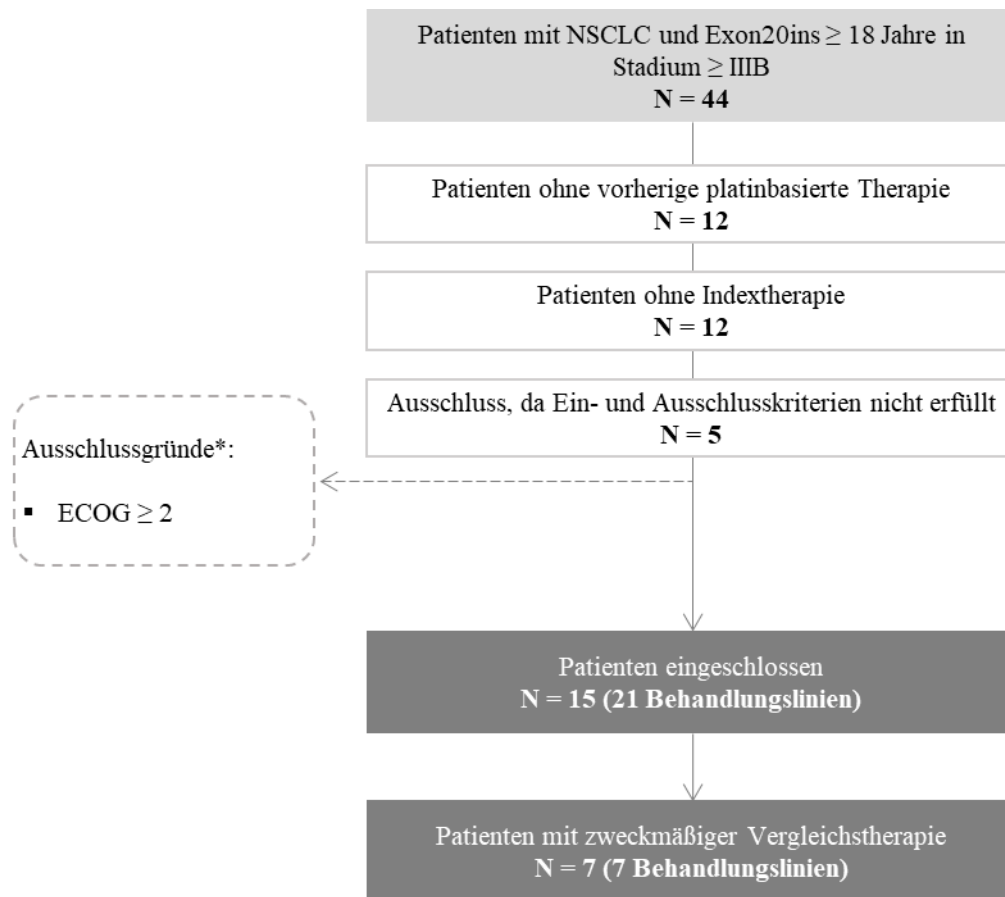
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herkunft Das CRISP-Register wird ausschließlich an deutschen Studienzentren durchgeführt.</p> <p>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung Patienten werden bis zu ihrem Todeseintritt beobachtet.</p>
7	Variablen	<p>Zielgrößen</p> <p>Erfassung von demographischen und klinischen Kriterien zur Baseline</p> <p><u>Erfasste Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Real-World-Gesamtüberleben (rwOS) • Real-World-Progressionsfreies Überleben (rwPFS) • Real-World-Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (rwTTNT) • Real-World-Zeit bis zum Therapieversagen • Tumoransprechen • Unerwünschte Ereignisse • Patientenberichtete Outcomes <ul style="list-style-type: none"> <i>Für alle Patienten (verpflichtend):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität: Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G) core questionnaire, zusätzlich FACT-L lungenspezifisches Modul, 36 Items ○ Angst und Depressionen: Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety – ultra brief form (PHQ4), 4 Items <i>Für 2.000 Patienten des Hauptprojektes (zufällig zugewiesen), zusätzlich:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Physisches und psychisches Wohlbefinden: Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life Questionnaire (SEIQoL-Q), 24 Items ○ Patienten und Angehörigenkommunikation: Cancer Communication Assessment tool for Patients and Families – Short (CCAT-PF-Short), 5 Items (disclosure scale) <p>Expositionen k.A.</p> <p>Prädiktoren k.A.</p> <p>Mögliche Confounder Siehe 4.3.2.3.2.3.1</p> <p>Effektmodifikatoren k.A.</p>
8	Datenquelle / Messmethoden	<p>Wichtige Variablen für jede Datenquelle k.A.</p> <p>Bewertungs- bzw. Messmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Gesamtüberleben ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und dem Todesdatum. Für Patienten, die noch am Leben sind oder deren Vitalstatus unbekannt ist, wird dieses Intervall an dem Datum zensiert, an dem der Proband bekanntermaßen zuletzt am

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leben war. Für CRISP ist dieses "last-known-alive"-Datum das spätere Datum des letzten Besuchs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zur Progression ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und der Progression oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten ohne Aufzeichnung von Tod oder Progression wird das Intervall am Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert. • Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und dem Beginn der nachfolgenden systemischen Krebstherapie oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten ohne Aufzeichnung von Tod oder anschließender Anti-Krebs-Therapie wird das Intervall am Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert. • Die Zeit bis zum Versagen der Therapie ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und dem Ende der Indextherapie oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten ohne Aufzeichnung von Tod oder Beendigung der Indextherapie wird das Intervall am Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert. • Das Tumoransprechen ist definiert als der Anteil aller auf Tumoransprechen ausgewerteten Patienten, die das beste Gesamtansprechen von komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) erreicht haben. <p>Vergleichbarkeit der Messmethoden bei mehr als einer Gruppe Nicht zutreffend.</p>
9	Bias	<p>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen k.A.</p>
10	Studiengröße	<p>Darstellung der Festlegung der Studiengröße Prospektive Festlegung der Anzahl der Studienteilnehmer. Geplant waren 5.000 Patienten für das Hauptprojekt (Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom Stadium IIIb palliativ, IIIc, IV zum Start der Erstlinienbehandlung). Für das Satellit Satellitenprojekt (Stadium II, IIIA oder IIIB kurativ) waren 400 Patienten in Stadium II und 400 Patienten in Stadium III geplant.</p> <p>Darstellung der Festlegung der Studiengröße Die Studiengröße der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung konnte vorab nicht bestimmt werden. Es wurde keine Studienfallzahlung für die statistische Power durchgeführt. Alle den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Patienten werden in die Analysen eingeschlossen. Es erfolgt jedes Jahr zum 30. Juni ein Datenschnitt des CRISP-Registers, so auch zum 30. Juni 2021, welcher zur Beantwortung der für dieser Nutzenbewertung relevanten Fragestellung zu Grunde gelegt wird.</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Auswertung von quantitativen Variablen Siehe Statistische Methoden 4.3.2.3.2.3</p> <p>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung k.A.</p>
12	Statistische Methoden	<p>Alle Methoden inklusive Methoden zur Kontrolle von Confoundern Siehe 4.3.2.3.2.3</p> <p>Untersuchung von Subgruppen und Interaktionen k.A.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wird ein automatisches Validierungsprogramm eingesetzt, um die Vollständigkeit und Plausibilität der Daten in Echtzeit zu prüfen. Zudem werden die erhobenen Daten zufällig und regelmäßig von Datenmanagern überprüft. Im Falle von fehlenden Daten oder Diskrepanzen werden die Studienzentren kontaktiert. Bestimmtes Personal an den Studienzentren wird verpflichtend, die Anfragen umgehend zu beantworten und die nötigen Änderungen der Daten vorzunehmen.</p> <p>Umgang mit Lost to Follow-Up k.A.</p> <p>Sensitivitätsanalysen k.A.</p>
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	<p>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase In der CRISP Datenbasis wurden 44 Patienten mit einer Exon-20-ins-Mutation identifiziert. Insgesamt wurden 29 Patienten ausgeschlossen. Von diesen 44 Patienten entsprechen 15 Patienten den Ein- und Ausschlusskriterien und 7 Patienten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>Gründe für die Nicht-Teilnahme k.A.</p> <p>Erwägung eines Flussdiagrammes Siehe Anhang 4-E Abbildung 4-85</p>
14	Deskriptive Daten	Jährliche deskriptive Zwischenanalysen werden z. B. zu Patientenmerkmalen, Details zu molekularen Tests, Behandlungsrealität einschließlich sequentieller Behandlung und Ergebnissen durchgeführt.
15	Ergebnisdaten	<p>Die Ergebnisse beinhalten Daten zur Bewertung der molekularen Biomarker-Tests, der Behandlung und der Ergebnisse bei Patienten mit NSCLC oder SCLC in Deutschland zu bewerten, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sammlung von Daten über die Häufigkeit, Methodik und Ergebnisse der molekularen Biomarker-Tests vor der Erstlinien- und Spätlinien-Behandlung 2. Beschreibung der Arten von Operationen, systemischen Behandlungen, Radiochemotherapien, Strahlentherapien und deren sequentielle Behandlungen, die in der Praxis angewandt werden 3. Bewertung der Wirksamkeit der Behandlungen in Bezug auf Ansprechrate, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben 4. Beschreibung der von den Ärzten angegebenen Faktoren, die die Behandlungsentscheidung beeinflussen, neben der Biomarker-Profilierung 5. Erhebung von Schlüsseldaten zu spezifischen unterstützenden Therapien 6. Untersuchung von Veränderungen in der Diagnostik, der Behandlung oder des Ergebnisses im Verlauf des Projekts 7. Auswertung der von den Patienten berichteten Ergebnisse in Bezug auf (1) allgemeine gesundheitsbezogene und individuelle Lebensqualität, (2) körperliches und psychisches Wohlbefinden, (3) Angst und Depression, (4) Kommunikation zwischen Patient und Betreuer
16	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.
17	Weitere Auswertungen	Neben der Ergebnisse zu Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekten der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung erfolgte auch eine Auswertung der epidemiologischen Kennzahlen. Die Inhalte dieser

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Auswertung können dem Modul 3 entnommen werden.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.
19	Limitationen	Die Limitation der Daten lassen sich dem Abschnitt 4.3.2 entnehmen.
20	Interpretation	Die Interpretation der Daten im Zuge der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung befindet sich im Abschnitt 4.4.2.
21	Übertragbarkeit	Die Übertragbarkeit der CRISP-Daten auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da es sich um Daten aus der deutschen Versorgungsrealität handelt.
Zusätzliche Informationen		
22	Finanzierung	Sponsor der Studie ist die AIO-Studien-gGmbH. Unterstützt wird CRISP durch verschiedene pharmazeutische Unternehmer, unter anderem die Janssen-Cilag GmbH.
a: nach STROBE 2007 Quellen: (151)		

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



*Nur Ausschlussgründe aufgelistet, die zu mindestens einem Ausschluss eines gesamten Patienten führten.

Anhang 4-E Abbildung 4-85: Patientenfluss des Studienregisters CRISP aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen

CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, n bzw. N: Anzahl, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Anhang 4-E Tabelle 4-156: Studiendesign und -methodik für NGM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel Netzwerk Genomische Medizin (NGM)</p> <p>Zusammenfassung Das Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs wurde 2010 durch eine Kooperation der Uniklinik Köln (UHC) mit über 300 interdisziplinären und bundesweiten Partnern aus lokalen Krankenhäusern und Arztpraxen der Fachrichtungen Hämatologie/Onkologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie und Strahlentherapie gegründet. NGM ist auf molekulare Diagnostik spezialisiert und erfasst nach der Einverständniserklärung außerdem Real-World Daten von getesteten Patienten aus Patientenakten und Arztbriefen in einer UHC-Datenbank. Es handelt sich um eine Forschungsplattform, welches relevante Daten inklusive molekulare Testung und Outcomes von Patienten mit NSCLC (Stadium III-IV) erfasst.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund / Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund Ziel ist es, personalisierte Therapien für alle Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom in die klinische Regelversorgung zu verankern. Dazu werden alle bekannten genomischen Veränderungen mittels Next Generation Sequencing (NGS)-basierter Multiplex-Diagnostik getestet. Die gezielte Verbesserung der Patientenversorgung und die Entwicklung neuer Therapieansätze tragen zu einer verbesserten Versorgungssituation bei, was sich auch in der Überlebenszeit der betrachteten Patienten zeigt (145).</p> <p>Die NGM Daten werden für klinische Ergebnisforschung genutzt.</p> <p>Rationale zum Studiendesign k.A.</p>
3	Spezifische Zielsetzung	<p>Spezifische Zielsetzung Identifikation der Wirksamkeit und Sicherheit für spezifische Behandlungsoptionen separat und kombiniert bei Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie.</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab verglichen zum deutschen Behandlungsstandard (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) bei Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie.</p> <p>Präspezifizierte Hypothesen k.A.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	NGM ist eine Forschungsplattform, welche relevante Daten inklusive molekulare Testung und Ergebnisse der Patienten mit NSCLC erfasst.
5	Rahmen (Setting)	<p>Rahmen und Ort der Studie NGM bietet umfassende molekulare Diagnostik für Patienten mit Lungenkarzinom in der Uniklinik Köln an. Patienten, die die entsprechende Einverständniserklärung unterschreiben, werden ab der molekularen Testung in die UHC-Datenbank aufgenommen. Die Patienten werden bei über 300 regionalen Partnern (Krankenhäuser, Arztpraxen) weiterbehandelt. Die Daten der Patienten werden zentral in Köln aus</p>

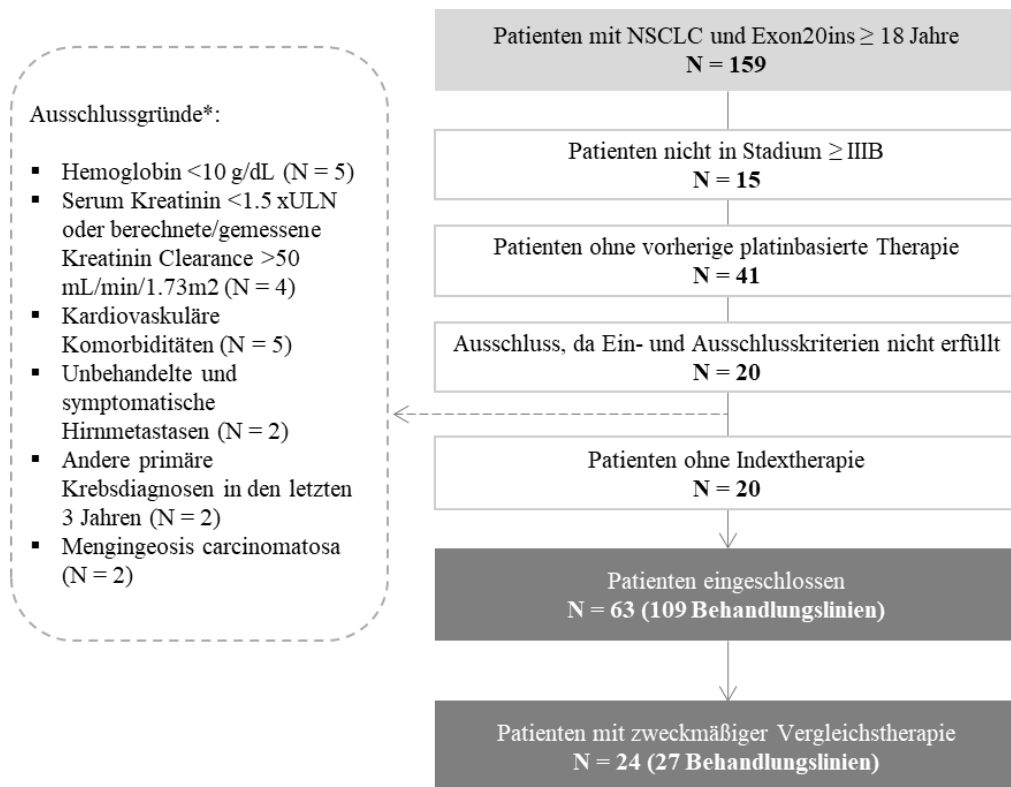
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientenakten und Arztbriefen von intern und extern aufgenommen.</p> <p>Zeitlicher Rahmen Der erste Patient für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung wurde am dem 20.09.2013 eingeschlossen. Die Forschungsplattform NGM testet fortlaufend neue Patienten und ist noch nicht abgeschlossen.</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Einschlusskriterien für das NGM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anforderung der molekularen Diagnostik beim NGM • Histologisch bestätigtes NSCLC • Unterschreiben der Einverständniserklärung • Alter \geq 18 Jahre <p>Ausschlusskriterien für das NGM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde folgende Kohorte aus NGM betrachtet:</u></p> <p>Einschlusskriterien, sofern anwendbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC (Stadium IIIB/C, IV) • EGFR Exon-20-ins • Versagen einer platinbasierten Therapie zu jeglichem Zeitpunkt ab der Diagnose des NSCLC • ECOG-Status 0 oder 1 • Hämoglobin \geq 10 g/dL, ANC \geq 1,5 x10⁹/L, Thrombozyten \geq 75 x10⁹/L, AST und ALT \leq 3 xULN, Gesamtbilirubin \leq 1,5 ULN (Probanden mit Gilbert-Syndrom können teilnehmen, wenn das konjugierte Bilirubin innerhalb der normalen Grenzen liegt), Serumkreatinin < 1,5 xULN oder berechnete/gemessene Kreatinin-Clearance > 50 mL/min/1,73m² <p>Ausschlusskriterien, sofern anwendbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historie von kardiovaskulären Komorbiditäten <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 4 Wochen ○ Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation oder akutes Koronarsyndrom ○ Syndrom innerhalb von 6 Monaten • Unbehandelte Hirnmetastase • Vorherige Behandlung mit TAK788, Poziotinib, HM781-36B, oder NOV120101 • Andere primäre Krebsdiagnosen (mit Ausnahme von Hautkrebs, außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Gebärmutterhalskrebs in situ) innerhalb von 3 Jahren • Leptomeningeale Erkrankung • HBV, HCV, andere infektiöse Lebererkrankungen oder HIV • Vorherige Historie mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) in der Anamnese, einschließlich medikamenteninduzierter ILD oder Bestrahlung Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva über einen längeren Zeitraum erfordert • Keine Anämien, Aplasie/Neutropenie, Blutungsneigung sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chronische Leber- und Niereninsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-Status ≥ 2 <p>Herkunft NGM nimmt ausschließlich Patienten auf, deren NGS-Testung am Uniklinikum Köln durchgeführt wurde. Diese werden intern oder extern im deutschen Versorgungskontext weiter behandelt.</p> <p>Zeitlicher Rahmen Die Erfassung von Patientendaten erfolgte für den Zeitraum 20.09.2013 bis zum 08.07.2021.</p>
7	Variablen	<p>Zielgrößen Erfassung von demographischen und klinischen Kriterien zur Baseline.</p> <p><u>Erfasste Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Real-World-Gesamtüberleben (rwOS) • Real-World-Progressionsfreies Überleben (rwPFS) • Real-World-Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (rwTTNT) • Real-World-Zeit bis zur symptomatischen Progression (rwSymProg) • Real-World-Zeit bis zum Behandlungsabbruch (rwTTD) • Klinische Nutzenrate (CBR) • Unerwünschte Ereignisse (Grad, Datum, möglicher Intervention) <p>Expositionen k.A.</p> <p>Prädiktoren k.A.</p> <p>Mögliche Confounder Siehe 4.3.2.3.2.3.1</p> <p>Effektmodifikatoren k.A.</p>
8	Datenquelle / Messmethoden	<p>Wichtige Variablen für jede Datenquelle k.A.</p> <p>Bewertungs- bzw. Messmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Gesamtüberleben ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und dem Todesdatum. Für Patienten, die noch am Leben sind oder deren Vitalstatus unbekannt ist, wird dieses Intervall an dem Datum zensiert, an dem der Proband bekanntermaßen zuletzt am Leben war. Für NGM ist dieses "last-known-alive"-Datum das spätere Datum des letzten Besuchs. • Die Zeit bis zur Progression ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und der Progression oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten ohne Aufzeichnung von Tod oder Progression wird das Intervall am Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert. • Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und dem Beginn der nachfolgenden systemischen Krebstherapie oder dem Tod, je nachdem, was zuerst

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eintritt. Für Patienten ohne Aufzeichnung von Tod oder anschließender Anti-Krebs-Therapie wird das Intervall am Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum Versagen der Therapie ist das Intervall zwischen dem Indexdatum und dem Ende der Indextherapie oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten ohne Aufzeichnung von Tod oder Beendigung der Indextherapie wird das Intervall am Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert. • Die Zeit bis zur symptomatischen Progression ist definiert als das Intervall zwischen dem Indexdatum bis zur Dokumentation einer der folgenden Ereignisse (dabei zählt das erste Auftreten eines dieser Ereignisse) <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten neuer Symptome oder Symptomverschlechterung, die aus Sicht des behandelnden Arztes ein Symptom des NSCLC sind und welche entweder einen Wechsel der Krebstherapie und/oder den Einsatz von klinischen Interventionen zur Symptomkontrolle zur Folge haben ○ Patienten, die keines dieser Ereignisse erleben, werden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem der Patient zum letzten Mal ereignisfrei war („last-known-event free“ / Datum des letzten Arztbesuches). • Die Clinical Benefit Rate (CBR) ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein dokumentiertes komplettes Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR) oder eine dauerhafte stabile Erkrankung (SD) für mindestens 11 Wochen vorweisen <p>Vergleichbarkeit der Messmethoden bei mehr als einer Gruppe Nicht zutreffend.</p>
9	Bias	<p>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen k.A.</p>
10	Studiengröße	<p>Darstellung der Festlegung der Studiengröße Die Studiengröße der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung konnte vorab nicht bestimmt werden. Es wurde keine Studienfallzahl für die statistische Power durchgeführt. Alle den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Patienten werden in die Analysen eingeschlossen. Es erfolgte ein Datenschnitt zum 08. Juli 2021, welcher zur Beantwortung dieser Nutzenbewertung relevanten Fragestellung zu Grunde gelegt wird.</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Auswertung von quantitativen Variablen Siehe Statistische Methoden 4.3.2.3.2.3</p> <p>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung k.A.</p>
12	Statistische Methoden	<p>Alle Methoden inklusive Methoden zur Kontrolle von Confoundern Siehe 4.3.2.3.2.3</p> <p>Untersuchung von Subgruppen und Interaktionen k.A.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten k.A.</p> <p>Umgang mit Lost to Follow-Up</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		k.A. Sensitivitätsanalysen k.A.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase In der NGM Datenbasis wurden 159 Patienten mit einer Exon-20-ins-Mutation identifiziert. Insgesamt wurden 96 Patienten ausgeschlossen. Von diesen 159 Patienten entsprechen 63 Patienten den Ein- und Ausschlusskriterien und 27 Patienten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung. Gründe für die Nicht-Teilnahme k.A. Erwägung eines Flussdiagrammes Siehe Anhang 4-E Abbildung 4-86
14	Deskriptive Daten	k.A.
15	Ergebnisdaten	k.A.
16	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3
17	Weitere Auswertungen	k.A.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3
19	Limitationen	Die Limitation der Daten lassen sich dem Abschnitt 4.3.2 entnehmen.
20	Interpretation	Die Interpretation der Daten im Zuge der für diese Nutzenbewertung relevanten Fragestellung befindet sich im Abschnitt 4.4.2
21	Übertragbarkeit	Die Übertragbarkeit der Daten der Forschungsplattform NGM auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da es sich um Daten aus der deutschen Versorgungsrealität handelt.
Zusätzliche Informationen		
22	Finanzierung	NGM ist Teil der Uniklinik Köln und somit eine öffentliche Einrichtung. Für die Durchführung des Projektes für die vorliegende Nutzenbewertung unterstützt die Janssen-Cilag GmbH NGM im Rahmen einer Kooperation.
a: nach STROBE 2007 Quellen: (124, 145)		

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



*Nur Ausschlussgründe aufgelistet, die zu mindestens einem Ausschluss eines gesamten Patienten führten.

Anhang 4-E Abbildung 4-86: Patientenfluss des Studienregisters NGM

Exon-20-ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Anhang 4-F Tabelle 4-157: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHRYSALIS

Studie: CHRYSALIS**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie 61186372EDI1001 (CHRYSALIS) - 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 (7)	A
Studienprotokoll Studie 61186372EDI1001 (CHRYSALIS) - 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 (178)	B
Statistical Analysis Plan Studie 61186372EDI1001 (CHRYSALIS) - 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 (5)	C

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:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle eingeschlossen Patienten erhielten Amivantamab.

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Amivantamab.

A, B

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Amivantamab.

A, B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war einarmig und daher offen durchgeführt. Die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist nicht verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde adäquat in der Efficacy-Population durchgeführt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist nicht verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie wurde adäquat in der Efficacy-Population durchgeführt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patienten-individuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie als* hoch eingeschätzt wird.

Endpunkt: Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist nicht verblindet. Zusätzlich zur Evaluation durch die Prüfarzte wird der Endpunkt durch das Independent Review Committee evaluiert.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Allgemeinen Ansprechrate wurde adäquat in der Efficacy-Population durchgeführt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt *Allgemeine Ansprechrates* handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, da er nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben wird. Das Verzerrungspotenzial der Allgemeinen Ansprechrates wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist nicht verblindet. Zusätzlich zur Evaluation durch die Prüfarzte wird der Endpunkt durch das Independent Review Committee evaluiert.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse der klinischen Nutzenrate wurde adäquat in der Efficacy-Population durchgeführt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt *Klinische Nutzenrate* handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, da er nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben wird. Das Verzerrungspotenzial der Klinischen Nutzenrate wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (Duration of Response)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist nicht verblindet. Zusätzlich zur Evaluation durch die Prüfarzte wird der Endpunkt durch das Independent Review Committee evaluiert.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse der *Dauer des Ansprechens* wurde adäquat in der Efficacy-Population durchgeführt. Patienten, die keine Progression erlitten haben und am Leben sind oder deren Status unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung der Erkrankung vor dem Start der nachfolgenden Therapie zensiert.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt *Dauer des Ansprechens* handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, da er nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben wird. Das Verzerrungspotenzial der *Dauer des Ansprechens* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist nicht verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde adäquat in der Efficacy-Population durchgeführt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* handelt es sich um einen objektive Endpunkt, da er nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review Komitee erhoben wird. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft

Endpunkt: European Quality of Life-5 Dimension Five Level (EQ-5D-5L) - Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik EQ-5D-5L wurde vom Patienten berichtet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23,7% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

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

ja nein

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

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate beim Endpunkt *EQ-5D VAS* können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate beim Endpunkt *EQ-5D VAS* können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Severity (PGIS) – Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (*PGIS*) wurde vom Patienten berichtet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Severity wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23,7% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Severity wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIC) - Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist eine offene Studie. Der Endpunkt *Symptomatik (PGIC)* wurde vom Patienten berichtet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Change wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Change wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Patient Global Impression of Change wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment-Fragebogen (NSCLC-SAQ) - Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSALIS ist eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (*NSCLC-SAQ*) wurde vom Patienten berichtet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das Erhebungsinstrument NSCLC-SAQ wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Ein Anteil von 23,7% Patienten der Efficacy-Population hat jeweils zur Baseline an der Erfassung dieses Instruments teilgenommen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

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

ja nein

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

Das Erhebungsinstrument *NSCLC-SAQ* wurde in der Studie CHRYSALIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Erhebungsinstrument *NSCLC-SAQ* wurde in der Studie CHRYSLIS mit dem 7. Amendment des Studienprotokolls eingeführt. Durch die nachträgliche Implementierung und die resultierende niedrige Teilnehmerate können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *NSCLC-SAQ* wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHRYSLIS ist eine offene Studie.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Safety-Population werden gemäß der Studienunterlagen ohne die Anwendung eines Enrollment Cut-Off Dates alle Patienten betrachtet, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Aus diesem Grund umfasst sie mehr Patienten als die Efficacy-Population. Das ITT-Prinzip wird für die vom Einschlusszeitpunkt unabhängige Safety-Population der Studie CHRYSLIS adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B, C

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

- ja nein **Jegliche UE**
- ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
- ja nein **Schwerwiegende UE**
- ja nein **UE von besonderem Interesse**
- ja nein **UE, die zu einem Therapieabbruch führen**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrung führen können. Die Analyse erfolgte innerhalb der Safety-Population, da aller Patienten, welche eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für alle Endpunkte zur Sicherheit- und Verträglichkeit kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Anhang 4-F Tabelle 4-158: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRISP

Studie: CRISP

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Synopse (151)	A

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:

 Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte.

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in CRISP sind nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in CRISP sind nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

Endpunkt: Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in CRISP sind nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden objektiven Erfassung der Ansprechrate wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* in CRISP insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in CRISP sind nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden objektiven Erfassung der Ansprechrate wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in CRISP insgesamt als hoch eingeschätzt.

Anhang 4-F Tabelle 4-159: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NGM

Studie: NGM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Synopse (124)	A

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:

 Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte.

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in NGM sind nicht verblindet.

A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in NGM sind nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

Endpunkt: Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in NGM sind nicht verblindet.

A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden prospektiven objektiven Erfassung der Ansprechrate wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* in NGM insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber in NGM sind nicht verblindet.

A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden prospektiven objektiven Erfassung der Progression wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in NGM insgesamt als hoch eingeschätzt.

Anhang 4-F Tabelle 4-160: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM

Studie: Vergleiche CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Synopse CRISP (151), Synopse NGM (124)	A, B

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:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine externe Kontrollkohorte aus der Versorgungsrealität.

A, B

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:

Es handelt sich um einen Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den versorgungsnahen Datenquellen CRISP/NGM. Die Zeiträume der Erhebung überlappen sich, sind aber nicht identisch.

A, B

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:

Es handelt sich um einen Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den versorgungsnahen Datenquellen CRISP/NGM. Es werden einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Es werden adjustierte Analysen mit identifizierten relevanten Confoundern durchgeführt.

A, B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um einen Vergleich aus verschiedenen Datenquellen handelt, kann potenziell ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika geprüft, für die in der Confounderanalyse identifizierten relevanten Confounder adjustiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1) und verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um Konsistenz und die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

A, B

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Beim Endpunkt *Gesamtüberleben* handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt, unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesamtüberleben* wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Next Treatment)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

A, B

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Während der Endpunkt eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar ist, wird das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie patientenindividuell entschieden. Es ist davon auszugehen, dass der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Die fehlende Dokumentation dieser Gründe sowie die fehlende Verblindung führt insgesamt dazu, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als hoch eingeschätzt wird.

Endpunkt: Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

A, B

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Da es bei der Definition der Erfassung der Allgemeinen Ansprechrate Unterschiede zwischen der Studie CHRYSALIS (gemäß RECIST v.1.1) und dem CRISP-Register sowie der Forschungsplattform NGM gibt (klinisch relevantes allgemeines Ansprechen in der Versorgungsrealität; in NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien) und der Bericht bei CRISP und NGM ausschließlich durch Ärzte erfolgt, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden und das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

A, B

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist nicht anwendbar. Es erfolgt eine Identifikation aller infrage kommenden Patienten, welche vollumfänglich dargestellt werden.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A, B

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird in der Versorgungsrealität regelhaft als klinisch relevante Progression erfasst, wodurch die Objektivität der Evaluation eingeschränkt sein kann.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Da es bei der Definition der Erfassung der Progression Unterschiede zwischen der Studie CHRYSALIS (gemäß RECIST v.1.1), dem CRISP-Register sowie der Forschungsplattform NGM gibt (im Vergleich zu klinisch relevanter Progression in der Versorgungsrealität; in NGM erfolgt außerdem eine retrospektive Prüfung der medizinischen Dokumentation gemäß der RECIST v1.1 Kriterien) und der Bericht ausschließlich durch Prüfer erfolgt, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden und das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingestuft.

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant)

In diesem Anhang 4-G werden, zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.2.3.3.11 präsentierten Subgruppenanalysen, alle Subgruppenanalysen der Studie CHRYSALIS sowie der Vergleiche der Studie CHRYSALIS gegen die Kohorten von CRISP (Hauptanalyseset) und NGM (Hauptanalyseset) dargestellt.

Dies geschieht unabhängig von ihrem p-Interaktionswert für alle Endpunkte, bei denen eine der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfasst (für kontinuierliche Endpunkte) bzw. in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (für binäre Endpunkte).

CHRYSALIS Einzeldarstellung

In der einarmigen Studie CHRYSALIS können aufgrund des einarmigen Designs keine p-Interaktionswerte berechnet werden. Alle den oberen Kriterien entsprechenden Subgruppen der Hauptanalyse werden deshalb unabhängig vom p-Interaktionswert in diesem Anhang dargestellt.

Für die Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) dargestellt.

Vergleich CHRYSALIS gegen CRISP

Im Vergleich CHRYSALIS gegen CRISP (Hauptanalyseset) werden für den Multikomparatorvergleich aus CRISP alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021 dargestellt. Für die Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) dargestellt.

Vergleich CHRYSALIS gegen NGM

Im Vergleich CHRYSALIS gegen NGM (Hauptanalyseset) werden für den Multikomparatorvergleich aus NGM alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021 dargestellt. Für die Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) dargestellt.

Vergleich CHRYSALIS gegen Gepoolt CRISP/NGM

Im Vergleich CHRYSALIS gegen Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) werden für den Multikomparatorvergleich alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im NGM und CRISP-Register in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen dargestellt. Für die Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population zum dritten Datenschnitt (30. März 2021) dargestellt.

Einzeldarstellung der Studie CHRYSALIS**Mortalität: Gesamtüberleben**

Anhang 4-G Tabelle 4-161: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Gesamtüberleben* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	15/44 (34,1%)	22,77 [16,36; n.a.]
Weiblich	25/70 (35,7%)	23,00 [14,59; n.a.]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	20/67 (29,9%)	n.a. [16,36; n.a.]
≥ 65	20/47 (42,6%)	19,88 [12,42; n.a.]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	20/45 (44,4%)	19,88 [11,70; n.a.]
Asiatisch	17/59 (28,8%)	23,00 [17,48; n.a.]
Unbekannt	3/10 (30,0%)	n.a. [1,97; n.a.]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Raucherstatus		
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	18/49 (36,7%)	19,88 [14,06; n.a.]
Kein Raucher	22/65 (33,8%)	23,00 [18,53; n.a.]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Immuntherapie		
Vorherige Immuntherapie erhalten	25/50 (50,0%)	16,36 [9,76; n.a.]
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	15/64 (23,4%)	n.a. [19,88; n.a.]

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline		
ECOG 0	5/33 (15,2%)	n.a. [22,77; n.a.]
ECOG 1 - 2	35/81 (43,2%)	18,53 [13,96; n.a.]
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (151)</p>		

Morbidität: Allgemeine Ansprechrate

Anhang 4-G Tabelle 4-162: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (INV)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	17/44 (38,6%)
Weiblich	25/70 (35,7%)
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	27/67 (40,3%)
≥ 65	15/47 (31,9%)
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	18/45 (40,0%)
Asiatisch	20/59 (33,9%)
Unbekannt	4/10 (40,0%)
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	16/49 (32,7%)
Kein Raucher	26/65 (40,0%)
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	21/50 (42,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	21/64 (32,8%)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (INV), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	16/33 (48,5%)
ECOG 1 - 2	26/81 (32,1%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfer, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-163: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Allgemeine Ansprechrate (IRC)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	49/114 (43,0%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	23/44 (52,3%)
Weiblich	26/70 (37,1%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	30/67 (44,8%)
≥ 65	19/47 (40,4%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	18/45 (40,0%)
Asiatisch	27/59 (45,8%)
Unbekannt	4/10 (40,0%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Gewicht	
< 80 kg	34/92 (37,0%)
≥ 80 kg	15/22 (68,2%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: BMI	
< 18,5	5/11 (45,5%)
18,5 - < 25	22/65 (33,8%)
25 - < 30	13/25 (52,0%)
≥ 30	9/13 (69,2%)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	21/49 (42,9%)
Kein Raucher	28/65 (43,1%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	26/50 (52,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	23/64 (35,9%)
Allgemeine Ansprechrate (IRC), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	18/33 (54,5%)
ECOG 1 - 2	31/81 (38,3%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Morbidität: Klinische Nutzenrate

Anhang 4-G Tabelle 4-164: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Klinische Nutzenrate (INV)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	86/114 (75,4%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	34/44 (77,3%)
Weiblich	52/70 (74,3%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	51/67 (76,1%)
≥ 65	35/47 (74,5%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	34/45 (75,6%)
Asiatisch	44/59 (74,6%)
Unbekannt	8/10 (80,0%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Gewicht	
< 80 kg	68/92 (73,9%)
≥ 80 kg	18/22 (81,8%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: BMI	
< 18,5	7/11 (63,6%)
18,5 - < 25	49/65 (75,4%)
25 - < 30	19/25 (76,0%)
≥ 30	11/13 (84,6%)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	38/49 (77,6%)
Kein Raucher	48/65 (73,8%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	37/50 (74,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	49/64 (76,6%)
Klinische Nutzenrate (INV), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	32/33 (97,0%)
ECOG 1 - 2	54/81 (66,7%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-165: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Klinische Nutzenrate (IRC)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	84/114 (73,7%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	35/44 (79,5%)
Weiblich	49/70 (70,0%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	51/67 (76,1%)
≥ 65	33/47 (70,2%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	34/45 (75,6%)
Asiatisch	44/59 (74,6%)
Unbekannt	6/10 (60,0%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Gewicht	
< 80 kg	65/92 (70,7%)
≥ 80 kg	19/22 (86,4%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: BMI	
< 18,5	9/11 (81,8%)
18,5 - < 25	43/65 (66,2%)
25 - < 30	21/25 (84,0%)
≥ 30	11/13 (84,6%)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	39/49 (79,6%)
Kein Raucher	45/65 (69,2%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	36/50 (72,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	48/64 (75,0%)
Klinische Nutzenrate (IRC), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	28/33 (84,8%)
ECOG 1 - 2	56/81 (69,1%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Morbidität: Dauer des Ansprechens

Anhang 4-G Tabelle 4-166: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Dauer des Ansprechens (INV)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	21/42 (50,0%)	12,45 [6,54; 16,13]
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	9/17 (52,9%)	12,45 [4,17; n.a.]
Weiblich	12/25 (48,0%)	13,14 [5,16; n.a.]
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	15/27 (55,6%)	12,22 [4,24; n.a.]
≥ 65	6/15 (40,0%)	12,68 [6,54; n.a.]
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: Gewicht		
< 80 kg	16/32 (50,0%)	12,22 [5,16; n.a.]
≥ 80 kg	5/10 (50,0%)	12,57 [4,07; n.a.]
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: Raucherstatus		
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	7/16 (43,8%)	12,68 [4,24; n.a.]
Kein Raucher	14/26 (53,8%)	12,45 [5,16; n.a.]
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie		
Vorherige Immuntherapie erhalten	12/21 (57,1%)	12,45 [5,16; n.a.]
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	9/21 (42,9%)	12,68 [4,96; n.a.]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Dauer des Ansprechens (INV), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline		
ECOG 0	9/16 (56,3%)	11,20 [4,17; 12,45]
ECOG 1 - 2	12/26 (46,2%)	13,14 [5,16; n.a.]
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Status, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Anhang 4-G Tabelle 4-167: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Dauer des Ansprechens (IRC)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	27/49 (55,1%)	10,84 [6,90; 14,98]
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	10/23 (43,5%)	11,01 [5,19; n.a.]
Weiblich	17/26 (65,4%)	8,38 [5,13; 14,98]
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	18/30 (60,0%)	10,84 [5,22; 14,98]
≥ 65	9/19 (47,4%)	8,74 [5,13; n.a.]
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: Gewicht		
< 80 kg	18/34 (52,9%)	8,74 [5,52; n.a.]
≥ 80 kg	9/15 (60,0%)	11,01 [4,07; n.a.]
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: Raucherstatus		
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	10/21 (47,6%)	11,04 [4,89; n.a.]
Kein Raucher	17/28 (60,7%)	8,74 [5,52; n.a.]
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie		
Vorherige Immuntherapie erhalten	17/26 (65,4%)	8,21 [4,17; 14,98]
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	10/23 (43,5%)	11,14 [8,38; n.a.]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Dauer des Ansprechens (IRC), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline		
ECOG 0	11/18 (61,1%)	8,74 [4,17; n.a.]
ECOG 1 - 2	16/31 (51,6%)	11,01 [5,52; n.a.]
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Anhang 4-G Tabelle 4-168: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (INV)* aus der Studie CHRYSLIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	29/44 (65,9%)	8,25 [5,36; 15,28]
Weiblich	52/70 (74,3%)	6,87 [5,49; 8,28]
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	48/67 (71,6%)	6,93 [5,36; 12,32]
≥ 65	33/47 (70,2%)	6,87 [5,49; 8,84]
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	33/45 (73,3%)	7,72 [5,42; 12,32]
Asiatisch	43/59 (72,9%)	5,78 [4,34; 8,64]
Unbekannt	5/10 (50,0%)	n.a. [1,41; n.a.]
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Raucherstatus		
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	33/49 (67,3%)	6,80 [5,49; 13,60]
Kein Raucher	48/65 (73,8%)	7,16 [5,39; 8,64]
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie		
Vorherige Immuntherapie erhalten	34/50 (68,0%)	8,25 [5,39; 9,69]
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	47/64 (73,4%)	6,70 [5,45; 8,84]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline		
ECOG 0	21/33 (63,6%)	10,61 [6,87; 16,56]
ECOG 1 - 2	60/81 (74,1%)	5,55 [4,14; 7,72]
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfer, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Anhang 4-G Tabelle 4-169: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben (IRC)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	80/114 (70,2%)	6,74 [5,45; 9,66]
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	26/44 (59,1%)	10,84 [6,74; 12,45]
Weiblich	54/70 (77,1%)	5,55 [4,17; 6,87]
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	49/67 (73,1%)	6,74 [5,45; 10,84]
≥ 65	31/47 (66,0%)	6,87 [4,50; 11,07]
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	32/45 (71,1%)	6,74 [4,83; 8,31]
Asiatisch	40/59 (67,8%)	6,87 [5,42; 10,84]
Unbekannt	8/10 (80,0%)	7,79 [1,41; 13,77]
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Raucherstatus		
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	32/49 (65,3%)	8,25 [5,49; 11,07]
Kein Raucher	48/65 (73,8%)	5,55 [4,83; 8,31]
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie		
Vorherige Immuntherapie erhalten	35/50 (70,0%)	7,66 [5,45; 9,69]
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	45/64 (70,3%)	6,70 [5,09; 10,84]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline		
ECOG 0	24/33 (72,7%)	6,87 [5,49; 11,14]
ECOG 1 - 2	56/81 (69,1%)	6,74 [5,32; 9,66]
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IRC: berichtet durch Independent Review Committee, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Morbidität: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie

Anhang 4-G Tabelle 4-170: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	22/44 (50,0%)	18,79 [7,66; 20,40]
Weiblich	43/70 (61,4%)	10,84 [7,66; 18,53]
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	39/67 (58,2%)	11,73 [7,95; 19,38]
≥ 65	26/47 (55,3%)	13,37 [6,96; 19,88]
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	29/45 (64,4%)	11,73 [7,72; 18,79]
Asiatisch	32/59 (54,2%)	13,37 [6,90; 23,00]
Unbekannt	4/10 (40,0%)	n.a. [1,97; n.a.]
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: Raucherstatus		
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	23/49 (46,9%)	18,79 [9,86; 19,88]
Kein Raucher	42/65 (64,6%)	9,33 [6,64; 13,73]
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: Vorherige Immuntherapie		
Vorherige Immuntherapie erhalten	32/50 (64,0%)	11,73 [7,66; 18,53]
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	33/64 (51,6%)	14,78 [7,66; 19,88]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline		
ECOG 0	14/33 (42,4%)	18,79 [13,37; n.a.]
ECOG 1 - 2	51/81 (63,0%)	8,64 [6,04; 13,37]
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Morbidität: EQ-5D VAS

Anhang 4-G Tabelle 4-171: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq MCID 7 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	3/44 (6,8%)
Weiblich	10/70 (14,3%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	2/33 (6,1%)
ECOG 1 - 2	11/81 (13,6%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	3/49 (6,1%)
Kein Raucher	10/65 (15,4%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	2/50 (4,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	11/64 (17,2%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-172: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts EQ-5D VAS Anteil mit Verbesserung \geq MCID 10 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	3/44 (6,8%)
Weiblich	10/70 (14,3%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	2/33 (6,1%)
ECOG 1 - 2	11/81 (13,6%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	3/49 (6,1%)
Kein Raucher	10/65 (15,4%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	2/50 (4,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	11/64 (17,2%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-173: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *EQ-5D VAS* Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 15 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	10/114 (8,8%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, n bzw. N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-174: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 7 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	5/44 (11,4%)
Weiblich	11/70 (15,7%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	11/67 (16,4%)
\geq 65	5/47 (10,6%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	5/45 (11,1%)
Asiatisch	11/59 (18,6%)
Unbekannt	0/10 (0,0%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	5/33 (15,2%)
ECOG 1 - 2	11/81 (13,6%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, n bzw. N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-175: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts EQ-5D VAS Anteil mit Verschlechterung \geq MCID 10 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	5/44 (11,4%)
Weiblich	11/70 (15,7%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	11/67 (16,4%)
\geq 65	5/47 (10,6%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	5/45 (11,1%)
Asiatisch	11/59 (18,6%)
Unbekannt	0/10 (0,0%)
EQ-5D VAS, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	5/33 (15,2%)
ECOG 1 - 2	11/81 (13,6%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, n bzw. N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-176: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *EQ-5D VAS* Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	12/114 (10,5%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimension, n bzw. N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Morbidität: NSCLC-SAQ

Anhang 4-G Tabelle 4-177: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *NSCLC-SAQ* Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 3 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b
NSCLC-SAQ, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)
NSCLC-SAQ, Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	3/44 (6,8%)
Weiblich	10/70 (14,3%)
NSCLC-SAQ, Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	3/45 (6,7%)
Asiatisch	10/59 (16,9%)
Unbekannt	0/10 (0,0%)
NSCLC-SAQ, Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	2/33 (6,1%)
ECOG 1 - 2	11/81 (13,6%)
NSCLC-SAQ, Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	3/49 (6,1%)
Kein Raucher	10/65 (15,4%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-178: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *NSCLC-SAQ* Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 3 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
NSCLC-SAQ, Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Morbidität: Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Anhang 4-G Tabelle 4-179: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Patient Global Impression of Severity (PGIS), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	12/114 (10,5%)
Patient Global Impression of Severity (PGIS), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	2/33 (6,1%)
ECOG 1 - 2	10/81 (12,3%)
Patient Global Impression of Severity (PGIS), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	2/50 (4,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	10/64 (15,6%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl, PGIS: Patient Global Impression of Severity</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-180: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Patient Global Impression of Severity (PGIS), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, PGIS: Patient Global Impression of Severity</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Morbidität: Patient Global Impression of Change (PGIC)

Anhang 4-G Tabelle 4-181: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Patient Global Impression of Change (PGIC)* Anteil mit Verbesserung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	24/114 (21,1%)
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Geschlecht	
Männlich	8/44 (18,2%)
Weiblich	16/70 (22,9%)
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)	
< 65	15/67 (22,4%)
\geq 65	9/47 (19,1%)
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Ethnizität	
Nicht asiatisch	9/45 (20,0%)
Asiatisch	15/59 (25,4%)
Unbekannt	0/10 (0,0%)
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: ECOG Status zur Baseline	
ECOG 0	7/33 (21,2%)
ECOG 1 - 2	17/81 (21,0%)
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Raucherstatus	
Aktuell/in Vergangenheit Raucher	9/49 (18,4%)
Kein Raucher	15/65 (23,1%)

	Amivantamab^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Vorherige Immuntherapie	
Vorherige Immuntherapie erhalten	6/50 (12,0%)
Keine vorherige Immuntherapie erhalten	18/64 (28,1%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n bzw. N: Anzahl, PGIC: Patient Global Impression of Change</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Anhang 4-G Tabelle 4-182: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen des Endpunkts *Patient Global Impression of Change (PGIC)* Anteil mit Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b
Patient Global Impression of Change (PGIC), Subgruppe: Gesamtpopulation	
Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: n bzw. N: Anzahl, PGIC: Patient Global Impression of Change</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>	

Verträglichkeit

Anhang 4-G Tabelle 4-183: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen *Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	153/153 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	59/59 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Weiblich	94/94 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	95/95 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
≥ 65	58/58 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 75 Jahre)		
< 75	141/141 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
≥ 75	12/12 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	48/48 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Asiatisch	95/95 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Unbekannt	10/10 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Region des Studienzentrums		
Nordamerika	30/30 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Europa	25/25 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Asien	88/88 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
Andere	10/10 (100,0%)	0,03 [n.a.; n.a.]
<p>a: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Anhang 4-G Tabelle 4-184: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu
 bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	44/153 (28,8%)	22,93 [14,69; n.a.]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	15/59 (25,4%)	n.a. [12,42; n.a.]
Weiblich	29/94 (30,9%)	22,93 [13,40; n.a.]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	16/95 (16,8%)	22,93 [22,93; n.a.]
≥ 65	28/58 (48,3%)	8,84 [4,50; n.a.]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 75 Jahre)		
< 75	39/141 (27,7%)	22,93 [14,69; n.a.]
≥ 75	5/12 (41,7%)	12,42 [3,12; n.a.]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	17/48 (35,4%)	n.a. [8,02; n.a.]
Asiatisch	22/95 (23,2%)	22,93 [13,40; n.a.]
Unbekannt	5/10 (50,0%)	4,70 [0,59; n.a.]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Region des Studienzentrums		
Nordamerika	8/30 (26,7%)	n.a. [8,35; NA]
Europa	13/25 (52,0%)	4,70 [3,09; NA]
Asien	18/88 (20,5%)	22,93 [13,40; n.a.]
Andere	5/10 (50,0%)	8,02 [0,03; n.a.]
<p>a: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Anhang 4-G Tabelle 4-185: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3), Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	64/153 (41,8%)	12,95 [7,62; n.a.]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3), Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	21/59 (35,6%)	n.a. [7,16; n.a.]
Weiblich	43/94 (45,7%)	10,58 [6,47; n.a.]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	33/95 (34,7%)	16,26 [8,02; n.a.]
\geq 65	31/58 (53,4%)	7,62 [3,68; 13,86]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3), Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 75 Jahre)		
< 75	61/141 (43,3%)	10,58 [7,16; 16,26]
\geq 75	3/12 (25,0%)	n.a. [2,96; n.a.]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3), Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	26/48 (54,2%)	6,31 [2,56; n.a.]
Asiatisch	30/95 (31,6%)	n.a. [8,64; n.a.]
Unbekannt	8/10 (80,0%)	6,47 [0,39; 13,86]

	Amivantamab^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%)^b	Median [95%-KI]^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3), Subgruppe: Region des Studienzentrums		
Nordamerika	16/30 (53,3%)	5,95 [2,37; n.a.]
Europa	16/25 (64,0%)	6,47 [2,46; 10,58]
Asien	27/88 (30,7%)	16,26 [8,64; n.a.]
Andere	5/10 (50,0%)	8,02 [0,03; n.a.]
<p>a: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

Anhang 4-G Tabelle 4-186: Einzeldarstellung der Ergebnisse der Subgruppen *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* aus der Studie CHRYSALIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum dritten Datenschnitt (März 2021)

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	3/59 (5,1%)	n.a. [19,58; n.a.]
Weiblich	15/94 (16,0%)	23,00 [23,00; n.a.]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 65 Jahre)		
< 65	8/95 (8,4%)	n.a. [23,00; n.a.]
≥ 65	10/58 (17,2%)	19,58 [19,58; n.a.]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Altersgruppe (Abgrenzung 75 Jahre)		
< 75	16/141 (11,3%)	23,00 [19,58; n.a.]
≥ 75	2/12 (16,7%)	n.a. [5,42; n.a.]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Ethnizität		
Nicht asiatisch	5/48 (10,4%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Asiatisch	13/95 (13,7%)	23,00 [19,58; n.a.]
Unbekannt	0/10 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]

	Amivantamab ^a	
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] ^c
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Region des Studienzentrums		
Nordamerika	3/30 (10,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Europa	3/25 (12,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]
Asien	11/88 (12,5%)	23,00 [19,58; n.a.]
Andere	1/10 (10,0%)	n.a. [0,82; n.a.]
<p>a: Safety-Population, alle mit der Prüfintervention behandelten Patienten. b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar Quellen: Zusatzanalysen Teil 1. Janssen-Cilag GmbH 2022 (152)</p>		

CRISP**Mortalität: Gesamtüberleben**

Anhang 4-G Tabelle 4-187: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Gesamtüberleben*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
CRISP, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	4/7 (57,1%)	12,65 [6,11; n.a.]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0975
CRISP, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6734					
Männlich	15/44 (34,1%)	22,77 [16,36; n.a.]	2/2 (100,0%)	12,70 [6,11; n.a.]	0,32 [0,07; 1,44] p=0,1359
Weiblich	25/70 (35,7%)	23,00 [14,59; n.a.]	2/5 (40,0%)	12,50 [12,35; n.a.]	0,54 [0,13; 2,30] p=0,4027
CRISP, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3817					
< 65	20/67 (29,9%)	n.a. [16,36; n.a.]	3/6 (50,0%)	12,35 [6,11; n.a.]	0,29 [0,09; 1,01] p=0,0524
≥ 65	20/47 (42,6%)	19,88 [12,42; n.a.]	1/1 (100,0%)	19,29 [n.a.; n.a.]	0,80 [0,10; 6,37] p=0,8327
CRISP, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,6229					
1	13/42 (31,0%)	23,00 [16,36; n.a.]	2/2 (100,0%)	15,97 [12,65; n.a.]	0,43 [0,10; 1,97] p=0,2773
2	16/45 (35,6%)	22,77 [14,59; n.a.]	1/2 (50,0%)	12,35 [n.a.; n.a.]	0,63 [0,08; 4,85] p=0,6569
3	6/18 (33,3%)	n.a. [9,86; n.a.]	1/1 (100,0%)	6,11 [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] p=0,9953
4 und mehr	5/9 (55,6%)	8,35 [1,22; n.a.]	0/2 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenz-intervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Allgemeine Ansprechrate (INV)

Anhang 4-G Tabelle 4-188: Darstellung der Subgruppen, Endpunkte *Allgemeine Ansprechrate (INV)*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a	Multi-komparator ^b	Vergleich		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	OR [95%-KI] p-Wert ^d	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^d
CRISP, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)	2/5 (40,0%)	0,88 [0,14; 5,45] p=0,8866	0,92 [0,31; 2,77] p=0,8835	-3,20% [-47,00%; 40,70%] p=0,8877
CRISP, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0828					
Männlich	17/44 (38,6%)	0/2 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	38,60% [24,20%; 53,00%] p<0,0001
Weiblich	25/70 (35,7%)	2/3 (66,7%)	0,28 [0,02; 3,22] p=0,2802	0,54 [0,23; 1,27] p=0,1547	-31,00% [-85,50%; 23,60%] p=0,2657
CRISP, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3425					
< 65	27/67 (40,3%)	2/4 (50,0%)	0,68 [0,09; 5,09] p=0,7034	0,81 [0,29; 2,24] p=0,6792	-9,70% [-60,10%; 40,70%] p=0,7059
≥ 65	15/47 (31,9%)	0/1 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	31,90% [18,60%; 45,20%] p<0,0001
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt. Auswertung nach dem Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, RR: relatives Risiko</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Progressionsfreies Überleben (INV)

Anhang 4-G Tabelle 4-189: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (INV)*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
CRISP, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	5/7 (71,4%)	6,41 [3,15; n.a.]	0,66 [0,27; 1,65] p=0,3766
CRISP, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3233					
Männlich	29/44 (65,9%)	8,25 [5,36; 15,28]	2/2 (100,0%)	4,63 [3,15; n.a.]	0,43 [0,10; 1,85] p=0,2564
Weiblich	52/70 (74,3%)	6,87 [5,49; 8,28]	3/5 (60,0%)	7,56 [6,41; n.a.]	0,91 [0,28; 2,93] p=0,8787
CRISP, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3370					
< 65	48/67 (71,6%)	6,93 [5,36; 12,32]	4/6 (66,7%)	6,98 [6,11; n.a.]	0,78 [0,28; 2,19] p=0,6388
≥ 65	33/47 (70,2%)	6,87 [5,49; 8,84]	1/1 (100,0%)	3,15 [n.a.; n.a.]	0,28 [0,04; 2,13] p=0,2172
CRISP, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,9926					
1	26/42 (61,9%)	9,82 [5,49; 17,77]	2/2 (100,0%)	7,90 [3,15; n.a.]	0,55 [0,13; 2,35] p=0,4221
2	34/45 (75,6%)	6,54 [4,17; 9,66]	2/2 (100,0%)	6,98 [6,41; n.a.]	0,75 [0,18; 3,18] p=0,6976
3	15/18 (83,3%)	7,16 [3,98; 8,84]	1/1 (100,0%)	6,11 [n.a.; n.a.]	0,52 [0,06; 4,26] p=0,5439
4 und mehr	6/9 (66,7%)	4,53 [0,79; n.a.]	0/2 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, INV: berichtet durch Prüfer, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie

Anhang 4-G Tabelle 4-190: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
CRISP, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	5/7 (71,4%)	6,74 [3,25; n.a.]	0,41 [0,16; 1,02] p=0,0549
CRISP, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2658					
Männlich	22/44 (50,0%)	18,79 [7,66; 20,40]	2/2 (100,0%)	4,68 [3,25; n.a.]	0,23 [0,05; 1,04] p=0,0558
Weiblich	43/70 (61,4%)	10,84 [7,66; 18,53]	3/5 (60,0%)	7,66 [6,74; n.a.]	0,56 [0,17; 1,83] p=0,3393
CRISP, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2949					
< 65	39/67 (58,2%)	11,73 [7,95; 19,38]	4/6 (66,7%)	7,20 [6,11; n.a.]	0,47 [0,17; 1,34] p=0,1577
≥ 65	26/47 (55,3%)	13,37 [6,96; 19,88]	1/1 (100,0%)	3,25 [n.a.; n.a.]	0,19 [0,02; 1,50] p=0,1142
CRISP, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,9918					
1	20/42 (47,6%)	14,78 [7,20; n.a.]	2/2 (100,0%)	7,95 [3,25; n.a.]	0,42 [0,10; 1,82] p=0,2470
2	29/45 (64,4%)	11,04 [6,90; 18,79]	2/2 (100,0%)	7,20 [6,74; n.a.]	0,45 [0,10; 1,95] p=0,2872
3	11/18 (61,1%)	13,37 [7,66; 20,40]	1/1 (100,0%)	6,11 [n.a.; n.a.]	0,19 [0,02; 1,82] p=0,1493
4 und mehr	5/9 (55,6%)	8,35 [1,22; n.a.]	0/2 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

NGM

Mortalität: Gesamtüberleben

Anhang 4-G Tabelle 4-191: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Gesamtüberleben*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
NGM, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	21/27 (77,8%)	8,80 [5,49; 15,61]	0,35 [0,21; 0,59] p=0,0001
NGM, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8069					
Männlich	15/44 (34,1%)	22,77 [16,36; n.a.]	11/14 (78,6%)	12,85 [6,93; 16,43]	0,31 [0,15; 0,64] p=0,0015
Weiblich	25/70 (35,7%)	23,00 [14,59; n.a.]	10/13 (76,9%)	7,24 [3,71; 20,57]	0,37 [0,17; 0,80] p=0,0115
NGM, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7888					
< 65	20/67 (29,9%)	n.a. [16,36; n.a.]	10/14 (71,4%)	12,85 [3,71; 21,72]	0,32 [0,15; 0,68] p=0,0032
≥ 65	20/47 (42,6%)	19,88 [12,42; n.a.]	11/13 (84,6%)	7,03 [5,19; 20,07]	0,41 [0,20; 0,86] p=0,0176
NGM, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,5990					
1	13/42 (31,0%)	23,00 [16,36; n.a.]	4/5 (80,0%)	20,07 [0,49; n.a.]	0,39 [0,12; 1,24] p=0,1088
2	16/45 (35,6%)	22,77 [14,59; n.a.]	8/10 (80,0%)	8,80 [5,19; 12,85]	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0188
3	6/18 (33,3%)	n.a. [9,86; n.a.]	4/6 (66,7%)	12,32 [3,94; n.a.]	0,28 [0,08; 1,07] p=0,0636
4 und mehr	5/9 (55,6%)	8,35 [1,22; n.a.]	5/6 (83,3%)	5,49 [3,22; n.a.]	0,72 [0,19; 2,67] p=0,6195

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Allgemeine Ansprechrate (INV)

Anhang 4-G Tabelle 4-192: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a	Multi-komparator ^b	Vergleich		
	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) ^c	OR [95%-KI] p-Wert ^d	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^d
NGM, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)	2/19 (10,5%)	4,96 [1,09; 22,53] p=0,0245	3,50 [0,92; 13,27] p=0,0654	26,30% [9,90%; 42,70%] p=0,0017
NGM, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0676					
Männlich	17/44 (38,6%)	0/10 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	38,60% [24,20%; 53,00%] p<0,0001
Weiblich	25/70 (35,7%)	2/9 (22,2%)	1,94 [0,38; 10,08] p=0,4248	1,61 [0,46; 5,68] p=0,4612	13,50% [-15,90%; 42,90%] p=0,3682
NGM, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0495					
< 65	27/67 (40,3%)	0/10 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	40,30% [28,60%; 52,00%] p<0,0001
≥ 65	15/47 (31,9%)	2/9 (22,2%)	1,64 [0,30; 8,86] p=0,5659	1,44 [0,40; 5,23] p=0,5828	9,70% [-20,60%; 39,90%] p=0,5301
NGM, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,5522					
1	15/42 (35,7%)	0/3 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	35,70% [21,20%; 50,20%] p<0,0001
2	15/45 (33,3%)	1/8 (12,5%)	3,50 [0,39; 31,12] p=0,2414	2,67 [0,41; 17,46] p=0,3063	20,80% [-5,90%; 47,60%] p=0,1267
3	8/18 (44,4%)	1/4 (25,0%)	2,40 [0,21; 27,72] p=0,4846	1,78 [0,30; 10,48] p=0,5250	19,40% [-28,80%; 67,70%] p=0,4296
4 und mehr	4/9 (44,4%)	0/4 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	44,40% [12,00%; 76,90%] p=0,0073

	Amivantamab ^a	Multi-komparator ^b	Vergleich		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	OR [95%-KI] p-Wert ^d	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt. Auswertung nach dem Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, RR: relatives Risiko</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Progressionsfreies Überleben (INV)

Anhang 4-G Tabelle 4-193: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (INV)*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinie n mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
NGM, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	20/27 (74,1%)	4,86 [2,50; 6,04]	0,43 [0,28; 0,68] p=0,0002
NGM, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8742					
Männlich	29/44 (65,9%)	8,2 [5,36; 15,28]	9/14 (64,3%)	4,86 [2,07; 8,51]	0,47 [0,23; 0,96] p=0,0392
Weiblich	52/70 (74,3%)	6,87 [5,49; 8,28]	11/13 (84,6%)	3,94 [2,56; 6,04]	0,37 [0,19; 0,74] p=0,0049
NGM, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5113					
< 65	48/67 (71,6%)	6,93 [5,36; 12,32]	10/14 (71,4%)	4,96 [2,46; 8,51]	0,50 [0,27; 0,92] p=0,0247
≥ 65	33/47 (70,2%)	6,87 [5,49; 8,84]	10/13 (76,9%)	3,94 [1,77; 6,90]	0,35 [0,19; 0,66] p=0,0010
NGM, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,7405					
1	26/42 (61,9%)	9,82 [5,49; 17,77]	4/5 (80,0%)	6,04 [0,49; n.a.]	0,31 [0,10; 0,92] p=0,0354
2	34/45 (75,6%)	6,54 [4,17; 9,66]	7/10 (70,0%)	4,86 [2,07; 5,36]	0,49 [0,26; 0,93] p=0,0297
3	15/18 (83,3%)	7,16 [3,98; 8,84]	4/6 (66,7%)	4,96 [2,66; n.a.]	0,41 [0,12; 1,39] p=0,1499
4 und mehr	6/9 (66,7%)	4,53 [0,79; n.a.]	5/6 (83,3%)	2,65 [1,54; n.a.]	0,60 [0,19; 1,94] p=0,3988

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinie n mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, INV: berichtet durch Prüffärzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie

Anhang 4-G Tabelle 4-194: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
NGM, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	23/27 (85,2%)	3,94 [3,06; 6,93]	0,39 [0,23; 0,67] p=0,0005
NGM, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1763					
Männlich	22/44 (50,0%)	18,79 [7,66; 20,40]	12/14 (85,7%)	3,78 [1,97; 9,46]	0,25 [0,13; 0,48] p<0,0001
Weiblich	43/70 (61,4%)	10,84 [7,66; 18,53]	11/13 (84,6%)	5,36 [2,10; 8,21]	0,52 [0,26; 1,05] p=0,0679
NGM, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0828					
< 65	39/67 (58,2%)	11,73 [7,95; 19,38]	11/14 (78,6%)	6,41 [3,22; 9,86]	0,55 [0,28; 1,09] p=0,0877
≥ 65	26/47 (55,3%)	13,37 [6,96; 19,88]	12/13 (92,3%)	3,06 [1,84; 5,36]	0,26 [0,12; 0,54] p=0,0003
NGM, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,4749					
1	20/42 (47,6%)	14,78 [7,20; n.a.]	4/5 (80,0%)	6,41 [0,49; n.a.]	0,24 [0,08; 0,74] p=0,0129
2	29/45 (64,4%)	11,04 [6,90; 18,79]	9/10 (90,0%)	6,04 [1,84; 9,86]	0,51 [0,23; 1,16] p=0,1105
3	11/18 (61,1%)	13,37 [7,66; 20,40]	5/6 (83,3%)	3,50 [2,10; n.a.]	0,31 [0,10; 0,97] p=0,0436
4 und mehr	5/9 (55,6%)	8,35 [1,22; n.a.]	5/6 (83,3%)	3,71 [1,77; n.a.]	0,51 [0,15; 1,67] p=0,2638

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Gepoolt CRISP/NGM**Mortalität: Gesamtüberleben**

Anhang 4-G Tabelle 4-195: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Gesamtüberleben*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
POOLG, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; n.a.]	25/34 (73,5%)	12,35 [6,28; 15,61]	0,36 [0,22; 0,58] p<0,0001
POOLG, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6908					
Männlich	15/44 (34,1%)	22,77 [16,36; n.a.]	13/16 (81,3%)	12,85 [6,11; 19,29]	0,31 [0,16; 0,62] p=0,0010
Weiblich	25/70 (35,7%)	23,00 [14,59; n.a.]	12/18 (66,7%)	12,35 [3,94; 20,57]	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0120
POOLG, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5949					
< 65	20/67 (29,9%)	n.a. [16,36; n.a.]	13/20 (65,0%)	12,65 [6,11; 15,61]	0,31 [0,15; 0,61] p=0,0007
≥ 65	20/47 (42,6%)	19,88 [12,42; n.a.]	12/14 (85,7%)	7,92 [5,19; 19,29]	0,44 [0,22; 0,90] p=0,0239
POOLG, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,5105					
1	13/42 (31,0%)	23,00 [16,36; n.a.]	6/7 (85,7%)	19,29 [0,49; n.a.]	0,40 [0,15; 1,09] p=0,0729
2	16/45 (35,6%)	22,77 [14,59; n.a.]	9/12 (75,0%)	9,86 [5,36; 12,85]	0,36 [0,15; 0,86] p=0,0215
3	6/18 (33,3%)	n.a. [9,86; n.a.]	5/7 (71,4%)	8,21 [3,94; n.a.]	0,24 [0,07; 0,84] p=0,0261
4 und mehr	5/9 (55,6%)	8,35 [1,22; n.a.]	5/8 (62,5%)	5,49 [3,22; n.a.]	0,72 [0,19; 2,67] p=0,6195

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Allgemeine Ansprechrate (INV)

Anhang 4-G Tabelle 4-196: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a	Multi-komparator ^b	Vergleich		
	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) ^c	OR [95%-KI] p-Wert ^d	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^d
POOLG, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	2,92 [0,93; 9,11] p=0,0576	2,21 [0,88; 5,58] p=0,0933	20,20% [2,80%; 37,50%] p=0,0226
POOLG, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0125					
Männlich	17/44 (38,6%)	0/12 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	38,60% [24,20%; 53,00%] p<0,0001
Weiblich	25/70 (35,7%)	4/12 (33,3%)	1,11 [0,30; 4,06] p=0,8741	1,07 [0,45; 2,53] p=0,8750	2,40% [-26,60%; 31,30%] p=0,8719
POOLG, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5120					
< 65	27/67 (40,3%)	2/14 (14,3%)	4,05 [0,84; 19,55] p=0,0665	2,82 [0,76; 10,52] p=0,1224	26,00% [4,20%; 47,80%] p=0,0192
≥ 65	15/47 (31,9%)	2/10 (20,0%)	1,88 [0,35; 9,93] p=0,4585	1,60 [0,43; 5,90] p=0,4838	11,90% [-16,20%; 40,10%] p=0,4067
POOLG, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,1967					
1	15/42 (35,7%)	0/5 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	35,70% [21,20%; 50,20%] p<0,0001
2	15/45 (33,3%)	3/10 (30,0%)	1,17 [0,26; 5,17] p=0,8404	1,11 [0,40; 3,12] p=0,8416	3,30% [-28,20%; 34,90%] p=0,8360
3	8/18 (44,4%)	1/5 (20,0%)	3,20 [0,30; 34,59] p=0,3325	2,22 [0,36; 13,82] p=0,3918	24,40% [-17,50%; 66,40%] p=0,2529
4 und mehr	4/9 (44,4%)	0/4 (0,0%)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	44,40% [12,00%; 76,90%] p=0,0073

	Amivantamab ^a	Multi-komparator ^b	Vergleich		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	OR [95%-KI] p-Wert ^d	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt. Auswertung nach dem Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien, bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: OR, RR und RD inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, INV: berichtet durch Prüffärzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, OR: Odds Ratio, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM, RD: Risiko-differenz, RR: relatives Risiko</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Progressionsfreies Überleben (INV)

Anhang 4-G Tabelle 4-197: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (INV)*, Vergleich der Studie CHRYSLIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
POOLG, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	81/114 (71,1%)	6,93 [5,55; 8,64]	25/34 (73,5%)	4,96 [2,66; 6,11]	0,47 [0,32; 0,70] p=0,0001
POOLG, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6908					
Männlich	29/44 (65,9%)	8,25 [5,36; 15,28]	11/16 (68,8%)	4,86 [2,46; 8,51]	0,46 [0,24; 0,87] p=0,0174
Weiblich	52/70 (74,3%)	6,87 [5,49; 8,28]	14/18 (77,8%)	5,36 [2,66; 6,90]	0,49 [0,27; 0,90] p=0,0205
POOLG, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2684					
< 65	48/67 (71,6%)	6,93 [5,36; 12,32]	14/20 (70,0%)	6,04 [2,56; 7,56]	0,57 [0,35; 0,92] p=0,0212
≥ 65	33/47 (70,2%)	6,87 [5,49; 8,84]	11/14 (78,6%)	3,94 [1,77; 5,36]	0,34 [0,18; 0,63] p=0,0005
POOLG, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,8606					
1	26/42 (61,9%)	9,82 [5,49; 17,77]	6/7 (85,7%)	6,04 [0,49; n.a.]	0,39 [0,16; 0,96] p=0,0406
2	34/45 (75,6%)	6,54 [4,17; 9,66]	9/12 (75,0%)	5,03 [2,46; 7,56]	0,54 [0,31; 0,93] p=0,0271
3	15/18 (83,3%)	7,16 [3,98; 8,84]	5/7 (71,4%)	4,96 [2,66; n.a.]	0,41 [0,13; 1,28] p=0,1255
4 und mehr	6/9 (66,7%)	4,53 [0,79; n.a.]	5/8 (62,5%)	2,65 [1,54; n.a.]	0,60 [0,19; 1,94] p=0,3988

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Morbidität: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie

Anhang 4-G Tabelle 4-198: Darstellung der Subgruppen, Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, Vergleich der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset)

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
POOLG, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	65/114 (57,0%)	12,42 [8,35; 18,79]	28/34 (82,4%)	5,36 [3,25; 6,93]	0,39 [0,25; 0,63] p<0,0001
POOLG, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1086					
Männlich	22/44 (50,0%)	18,79 [7,66; 20,40]	14/16 (87,5%)	3,78 [2,33; 6,93]	0,24 [0,13; 0,46] p<0,0001
Weiblich	43/70 (61,4%)	10,84 [7,66; 18,53]	14/18 (77,8%)	6,41 [3,22; 7,66]	0,53 [0,28; 1,00] p=0,0486
POOLG, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0615					
< 65	39/67 (58,2%)	11,73 [7,95; 19,38]	15/20 (75,0%)	6,74 [3,78; 9,46]	0,52 [0,29; 0,93] p=0,0273
≥ 65	26/47 (55,3%)	13,37 [6,96; 19,88]	13/14 (92,9%)	3,15 [1,84; 5,36]	0,25 [0,12; 0,52] p=0,0002
POOLG, Subgruppe: Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, Interaktion: p=0,6003					
1	20/42 (47,6%)	14,78 [7,20; n.a.]	6/7 (85,7%)	6,41 [0,49; n.a.]	0,30 [0,12; 0,75] p=0,0107
2	29/45 (64,4%)	11,04 [6,90; 18,79]	11/12 (91,7%)	6,74 [2,33; 9,46]	0,50 [0,24; 1,03] p=0,0587
3	11/18 (61,1%)	13,37 [7,66; 20,40]	6/7 (85,7%)	3,94 [2,10; 8,21]	0,29 [0,10; 0,86] p=0,0257
4 und mehr	5/9 (55,6%)	8,35 [1,22; n.a.]	5/8 (62,5%)	3,71 [1,77; n.a.]	0,51 [0,15; 1,67] p=0,2638

	Amivantamab ^a		Multikomparator ^b		Vergleich
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^c	Median [95%-KI] ^d	Naiv HR [95%-KI] p-Wert ^e
<p>a: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen. Es werden alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 dargestellt.</p> <p>c: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, POOLG: Gepoolt CRISP/NGM</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Anhang 4-H: Weitere Auswertungen der Charakteristika zur Baseline

In diesem Anhang 4-H werden weitere Auswertungen der Charakteristika zur Baseline präsentiert. Die Hauptanalysen der Auswertungen der Charakteristika zur Baseline sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 zu finden.

CRISP

Im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 werden demographische und Krankheitscharakteristika der CRISP (Gesamt)-Kohorte, sowie den Analysesets CRISP (Hauptanalyseset) und CRISP (Sensitivitätsanalyseset) jeweils mit allen qualifizierenden Index-Behandlungslinien präsentiert. Zusätzlich werden in diesem Anhang die Auswertungen zur jeweils ersten und letzten Index-Behandlungslinien für CRISP (Hauptanalyseset) und CRISP (Sensitivitätsanalyseset) präsentiert.

In CRISP (Hauptanalyseset n=7) und CRISP (Sensitivitätsanalyseset n=5) fließt jeder Patient jeweils nur mit einer Behandlungslinie ein. Aus diesem Grund gibt es keine Abweichung zwischen der Auswertung zu allen, der ersten, und der letzten jeweiligen Behandlungslinie pro Patienten.

NGM

Im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 werden demographische und Krankheitscharakteristika der NGM (Gesamt)-Kohorte, sowie den Analysesets NGM (Hauptanalyseset) und NGM (Sensitivitätsanalyseset) jeweils mit allen qualifizierenden Index-Behandlungslinien präsentiert. Zusätzlich werden in diesem Anhang die Auswertungen zur jeweils ersten und letzten Index-Behandlungslinien für NGM (Hauptanalyseset) und NGM (Sensitivitätsanalyseset) präsentiert.

In NGM (Hauptanalyseset n=27) und NGM (Sensitivitätsanalyseset n=7) fließen jeweils Patienten mit mehreren Behandlungslinien ein. Die Anzahl an individuellen Patienten beträgt jeweils 24 und 6 Patienten.

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

CRISP

Anhang 4-H Tabelle 4-199: Demographische und Krankheitscharakteristika der CRISP-Kohorte zur Baseline

Variable		CRISP (Hauptanalyseset) Erste Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Hauptanalyseset) Letzte Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Sensitivitätsanalyseset) Erste Index- Behandlungslinie N=5 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyseset) Letzte Index- Behandlungslinie N=5 ^b
Geschlecht	N	7	7	5	5
	Männlich	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (20%)	1 (20%)
	Weiblich	5 (71,4%)	5 (71,4%)	4 (80%)	4 (80%)
Alter, Kategorie	N	7	7	5	5
	< 65	6 (85,7%)	6 (85,7%)	4 (80%)	4 (80%)
	65- ≤ 75	-	-	-	-
	> 75	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
Alter	N	7	7	5	5
	Mittelwert (SD)	57,4 (10,6)	57,4 (10,6)	58,6 (12,6)	58,6 (12,6)
	Median	57	57	57	57
	Range	(46; 79)	(46; 79)	(46; 79)	(46; 79)
Gewicht, Kategorien	N	7	7	5	5
	< 80 kg	6 (85,7%)	6 (85,7%)	5 (100%)	5 (100%)
	≥ 80 kg	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-	-
	Fehlend	-	-	-	-
Gewicht	N	7	7	5	5
	Mittelwert (SD)	64,1 (15,3)	64,1 (15,3)	62,6 (13,4)	62,6 (13,4)
	Median	55	55	55	55
	Range	(50; 86)	(50; 86)	(50; 79)	(50; 79)

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

Variable		CRISP (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=5 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=5 ^b
BMI, Kategorien	N	7	7	5	5
	Untergewichtig ($< 18,5$)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-	-
	Normalgewicht ($18,5 - < 25$)	5 (71,4%)	5 (71,4%)	4 (80%)	4 (80%)
	Übergewichtig ($25 - < 30$)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
	Adipositas (> 30)	-	-	-	-
	Fehlend	-	-	-	-
BMI	N	7	7	5	5
	Mittelwert (SD)	21,9 (3,6)	21,9 (3,6)	22,1 (3,6)	22,1 (3,6)
	Median	20,2	20,2	20,2	20,2
	Range	(17,9; 27,5)	(17,9; 27,5)	(18,7; 27,5)	(18,7; 27,5)
Raucherstatus	N	7	7	5	5
	Ja	5 (71,4%)	5 (71,4%)	3 (60%)	3 (60%)
	Nein	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
	Fehlend	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
ECOG-Status zur Baseline	N	7	7	5	5
	ECOG0	3 (42,9%)	3 (42,9%)	3 (60%)	3 (60%)
	ECOG1	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)	2 (40%)
	Fehlend	2 (28,6%)	2 (28,6%)	-	-

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

Variable		CRISP (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=5 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=5 ^b
Subtyp des nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose	N	7	7	5	5
	Adenokarzinom	7 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
	Plattenepithelkarzinom	-	-	-	-
	Andere	-	-	-	-
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	7	7	5	5
	IIB	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
	IV	6 (85,7%)	6 (85,7%)	4 (80%)	4 (80%)
Histologischer Grad zur Erstdiagnose	N	7	7	5	5
	Moderat differenziert	3 (42,9%)	3 (42,9%)	2 (40%)	2 (40%)
	Schlecht differenziert	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
	Gut differenziert	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
	Fehlend	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (20%)	1 (20%)
Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)	N	7	7	5	5
	Mittelwert (SD)	11,8 (4,3)	11,8 (4,3)	11,5 (5,2)	11,5 (5,2)
	Median	13,6	13,6	13,7	13,7
	Range	(2,9; 15,3)	(2,9; 15,3)	(2,9; 15,3)	(2,9; 15,3)
Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis (Monate)	N	7	7	5	5
	Mittelwert (SD)	10,1 (5,3)	10,1 (5,3)	8,9 (6,0)	8,9 (6,0)
	Median	11,5	11,5	10,5	10,5
	Range	(2,5; 15,3)	(2,5; 15,3)	(2,5;15,3)	(2,5;15,3)

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

Variable		CRISP (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=5 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=5 ^b
			N	7	7
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	1	4 (57,1%)	4 (57,1%)	3 (60%)	3 (60%)
	2	3 (42,9%)	3 (42,9%)	2 (40%)	2 (40%)
	3	-	-	-	-
	4+	-	-	-	-
Vorherige Immuntherapie	N	7	7	5	5
	Vorherige Immuntherapie	6 (85,7%)	6 (85,7%)	4 (80%)	4 (80%)
	Keine vorherige Immuntherapie	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (20%)	1 (20%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	7	7	5	5
	1	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)	2 (40%)
	2	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (20%)	1 (20%)
	3	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0	0
	4+	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)	2 (40%)
Knochenmetastasen	N	7	7	5	5
	Nein	3 (42,9%)	3 (42,9%)	2 (40%)	2 (40%)
	Ja	4 (57,1%)	4 (57,1%)	3 (60%)	3 (60%)
Lebermetastasen	N	7	7	5	5
	Nein	5 (71,4%)	5 (71,4%)	3 (60%)	3 (60%)
	Ja	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)	2 (40%)

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

Variable		CRISP (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=7 ^a	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=5 ^b	CRISP (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=5 ^b
		N	7	7	5
Gehirnmetastasen	Nein	4 (57,1%)	4 (57,1%)	2 (40%)	2 (40%)
	Ja	3 (42,9%)	3 (42,9%)	3 (60%)	3 (60%)
Lymphknotenmetastasen	N	7	7	5	5
	Nein	3 (42,9%)	3 (42,9%)	3 (60%)	3 (60%)
	Ja	4 (57,1%)	4 (57,1%)	2 (40%)	2 (40%)
Nebennierendrüsen- metastasen	N	7	7	5	5
	Nein	7 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
	Ja	-	-	-	-
Andere Metastasen	N	7	7	5	5
	Nein	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (40%)	2 (40%)
	Ja	5 (71,4%)	5 (71,4%)	3 (60%)	3 (60%)

Aufgrund der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten in der Versorgungsrealität wird in einzelne Analysesets differenziert.

a: Alle Behandlungslinien in CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Diese Behandlungslinien wurden N=7 Patienten verabreicht.

b: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Diese Behandlungslinien wurden N=5 Patienten verabreicht.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index (Körpermasseindex), CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, N: Anzahl

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

NGM

Anhang 4-H Tabelle 4-200: Demographische und Krankheitscharakteristika der NGM-Kohorte zur Baseline

Variable		NGM (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=6 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=6 ^b
Geschlecht	N	24	24	6	6
	Männlich	11 (45,8%)	11 (45,8%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	Weiblich	13 (54,2%)	13 (54,2%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)
Alter, Kategorien	N	24	24	6	6
	< 65	12 (50%)	12 (50%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	65- ≤ 75	9 (37,5%)	9 (37,5%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)
	> 75	3 (12,5%)	3 (12,5%)	-	-
Alter	N	24	24	6	6
	Mittelwert (SD)	63,08 (12,6)	63,1 (12,6)	65 (10,2)	65,0 (10,2)
	Median	66,5	66,5	70	70
	Range	(34; 79)	(34; 79)	(51; 74)	(51; 74)
Gewicht, Kategorien	N	24	24	6	6
	< 80 kg	6 (25%)	6 (25%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	≥ 80 kg	6 (25%)	6 (25%)	-	-
	Fehlend	12 (50%)	12 (50%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)
Gewicht	N	12	12	1	1
	Mittelwert (SD)	80,7 (20,1)	80,7 (20,1)	57 ()	57 ()
	Median	75,4	75,4	57	57
	Range	(57; 113)	(57; 113)	(57; 57)	(57; 57)

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

Variable		NGM (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=6 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=6 ^b
BMI, Kategorien	N	24	24	6	6
	Untergewichtig ($< 18,5$)	-	-	-	-
	Normalgewichtige ($18,5 - < 25$)	6 (25%)	6 (25%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	Übergewichtig ($25 - < 30$)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	-	-
	Adipositas (> 30)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	-	-
	Fehlend	12 (50%)	12 (50%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)
BMI	N	12	12	1	1
	Mittelwert (SD)	27,1 (6,3)	27,1 (6,3)	24 ()	24 ()
	Median	25,5	25,5	24	24
	Range	(18,7;43,1)	(18,7;43,1)	(24; 24)	(24; 24)
Raucherstatus	N	24	24	6	6
	Ja	12 (50%)	12 (50%)	3 (50%)	3 (50%)
	Nein	10 (41,7%)	10 (41,7%)	3 (50%)	3 (50%)
	Fehlend	2 (8,3%)	2 (8,3%)	-	-
ECOG-Status zur Baseline	N	24	24	6	6
	ECOG0	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	ECOG1	4 (16,7%)	4 (16,7%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)
	Fehlend	18 (75%)	18 (75%)	-	-

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

Variable		NGM (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=6 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=6 ^b
Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose	N	24	24	6	6
	Adenokarzinom	23 (95,8%)	23 (95,8%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)
	Plattenepithelkarzinom	1 (4,2%)	1 (4,2%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	Andere	-	-	-	-
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	24	24	6	6
	IA/B	1 (4,2%)	1 (4,2%)	-	-
	IIA/B	1 (4,2%)	1 (4,2%)	-	-
	IIIA/B	4 (16,7%)	4 (16,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	IV	18 (75%)	18 (75%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)
Histologischer Grad zur Erstdiagnose	N	24	24	6	6
	Moderat differenziert	5 (20,8%)	5 (20,8%)	-	-
	Schlecht differenziert	3 (12,5%)	-	-	3 (50%)
	Gut differenziert	-	3 (12,5%)	3 (50%)	-
	Fehlend	16 (66,7%)	16 (66,7%)	3 (50%)	3 (50%)
Zeit der initialen Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)	N	24	24	6	6
	Mittelwert (SD)	21,3 (23,9)	22,1 (23,8)	18,7 (14,3)	18,3 (14,4)
	Median	13	14,8	17,6	16,7
	Range	(3,5; 110,6)	(3,5; 110,6)	(3,5; 41,6)	(3,5; 41,6)

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

Variable		NGM (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=6 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=6 ^b
Zeit der Diagnose der ersten Metastase bis zur ersten Dosis (Monate)	N	24	24	6	6
	Mittelwert (SD)	13,9 (13,6)	14,6 (13,9)	16,7 (15,8)	16,4 (16,2)
	Median	9,1	9,1	13,5	13,5
	Range	(0,2; 62,6)	(2,1; 62,6)	(2,1; 41,6)	(0,2; 41,6)
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	24	24	6	6
	1	15 (62,5%)	13 (54,2%)	2 (33,3%)	3 (50%)
	2	5 (20,8%)	6 (25%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
	3	4 (16,7%)	4 (16,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	4+	-	1 (4,2%)	-	-
Vorherige Immuntherapie	N	24	24	6	6
	Vorherige Immuntherapie	8 (33,3%)	8 (33,3%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	Keine vorherige Immuntherapie	16 (66,7%)	16 (66,7%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	24	24	6	6
	1	5 (20,8%)	5 (20,8%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	2	8 (33,3%)	8 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	3	6 (25%)	6 (25%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	4+	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
Knochenmetastasen	N	24	24	6	6
	Nein	11 (45,8%)	11 (45,8%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
	Ja	13 (54,2%)	13 (54,2%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)

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

Variable		NGM (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=24 ^a	NGM (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=6 ^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=6 ^b
Lebermetastasen	N	24	24	6	6
	Nein	17 (70,8%)	17 (70,8%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)
	Ja	7 (29,2%)	7 (29,2%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
Gehirnmetastasen	N	24	24	6	6
	Nein	15 (62,5%)	15 (62,5%)	4 (66,7%)	4 (66,7%)
	Ja	9 (37,5%)	9 (37,5%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
Lymphknotenmetastasen	N	24	24	6	6
	Nein	18 (75%)	18 (75%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)
	Ja	6 (25%)	6 (25%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
Nebennierendrüsen- metastasen	N	24	24	6	6
	Nein	21 (87,5%)	21 (87,5%)	6 (100%)	6 (100%)
	Ja	3 (12,5%)	3 (12,5%)	-	-
Andere Metastasen	N	24	24	6	6
	Nein	21 (87,5%)	20 (83,3%)	6 (100%)	6 (100%)
	Ja	3 (12,5%)	4 (16,7%)	-	-

Aufgrund der verschiedenen Therapiemöglichkeiten in der Versorgungsrealität wird in einzelne Analysesets differenziert.

a: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, basierend auf der Annahme zur S3-Leitlinie Bronchialkarzinom zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Diese Behandlungslinien werden N=24 Patienten verabreicht.

b: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Diese Behandlungslinien werden N=6 Patienten verabreicht.

in NGM mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021 (N=7).

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

Variable	NGM (Hauptanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=24^a	NGM (Hauptanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=24^a	NGM (Sensitivitätsanalyse) Erste Index- Behandlungslinie N=6^b	NGM (Sensitivitätsanalyse) Letzte Index- Behandlungslinie N=6^b
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index (Körpermasseindex), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, N= Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, TP53: Tumor Suppressor Gen p53				

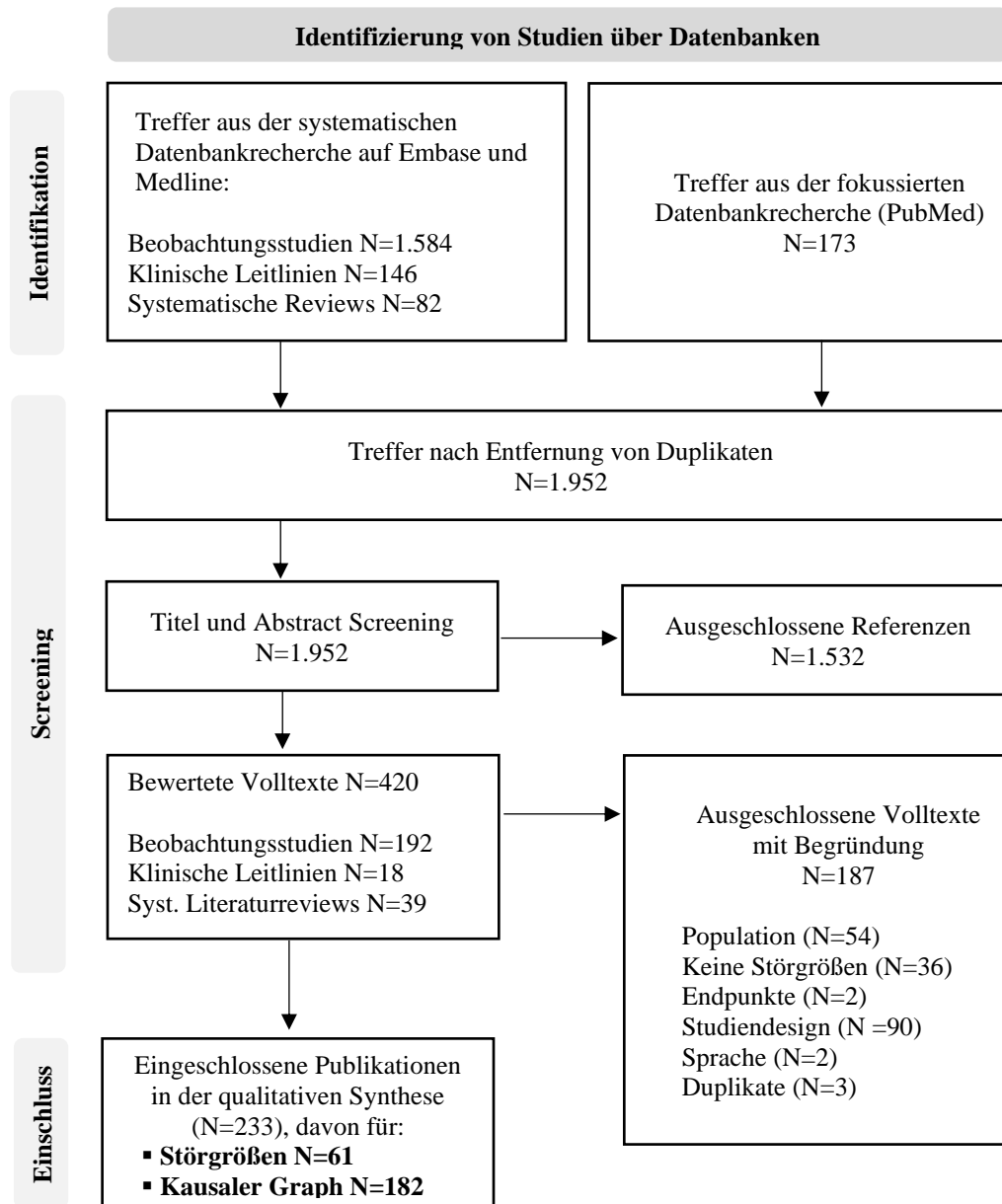
Anhang 4-I: Confounderanalyse

Anhang 4-I Tabelle 4-201: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit NSCLC mit EGFR-Mutation	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Komorbiditäten mit anderen Erkrankungen (COPD etc.) • NSCLC nicht beschränkt auf Patienten mit einer EGFR-Mutation
Intervention/ Vergleichstherapie	E2/ E3	Ohne	A2/ A3	Keine
Endpunkte	E4	<ul style="list-style-type: none"> • Daten über die Störgrößen mit Auswirkung auf die patientenrelevanten Endpunkte Überleben und Lebensqualität • Daten zu relevanten Störgrößen, Angabe p-Wert oder Konfidenzintervall 	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Alle anderen Endpunkte • Keine relevanten Störgrößen, keine Angabe p-Wert oder Konfidenzintervall
Studiendesign	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudien • Klinische Leitlinien • Systematische Reviews (SRs) 	A5	Studien mit abweichendem Studiendesign
Studiendauer	E6	Jede Studiendauer	A6	Nicht anwendbar
Publikationsjahr	E7	2018-2021	A7	Vor 2018
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse
Publikationssprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
Abkürzungen: COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SR: Systematische Reviews				

Anhang 4-I Tabelle 4-202: Suchstrategien in den Datenbanken Embase und MEDLINE mit jeweils angepassten Thesaurus-Begriffen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1 Population	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Lungenkrebs oder entsprechende Synonyme	473,231
#2 Population	EGFR-Mutation und deren spezifische Mutationstypen oder entsprechende Synonyme	115,878
#3 Studiendesign	Pro- und retrospektive Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien oder entsprechende Synonyme, Ausschluss von randomisiert kontrollierten Studien (19)	5,625,029
#4 Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte: Überleben oder Lebensqualität mit deren Instrumente zur Erfassung oder entsprechende Synonyme	984,032
#5 Beobachtungsstudien	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3,495
#6	Leitlinien oder Empfehlungen oder entsprechende Synonyme	103,391
#7 Leitlinien	#1 AND #6 AND [2019-2021]/py	166
#8	Meta-Analysen oder Systematische Reviews oder entsprechende Synonyme	121,413
#9 Metaanalysen	#1 AND #3 AND #4 AND #8 AND [2019-2021]/py	82
#10	#5 OR #7 OR #9	3,739
#11	#10 AND [2018-2021]/py	2,699
#12	#11 NOT (editorial:it)	2,664
#13	#12 NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp)	2,652
#14	[conference abstract]/lim AND [2015-2018]/py	1,465,168
#15	#13 NOT #14	1,806
#16 Beobachtungsstudien mit Einschränkungen	#15 AND #5	1,584
#17 Leitlinien mit Einschränkungen	#15 AND #7	146
#18 Metaanalysen	#15 AND #9	82



Anhang 4-I Abbildung 4-87: PRISMA – Flussdiagramm (207)

Anhang 4-I Tabelle 4-203: DAGitty Code für den Endpunkt *Gesamtüberleben*

DAGitty Code für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>
dag {
bb="-5.86,-8.494,4.858,6.798"
"Anzahl Metastasen" [pos="1.777,-1.877"]
"Anzahl Behandlungslinien" [pos="-2.435,3.367"]
"Asiatische Abstammung" [pos="2.512,2.358"]
"Baseline-Anämie" [pos="-2.591,1.239"]
"Biomarker PD-L1" [pos="-0.948,-4.224"]
"EGFR-Ko-mutation TP53" [pos="-2.431,-4.361"]
"ECOG-Status" [pos="-2.598,-1.564"]
"Gesamtüberleben" [outcome,pos="0.261,-2.982"]
"Medikamentöse Behandlung" [exposure,pos="-0.546,2.937"]
"Prognostischer Score" [pos="3.451,-2.199"]
"Re-Biopsie" [pos="0.998,2.920"]
Alter [pos="1.028,-0.159"]
BMI [pos="2.360,-4.786"]
Gehirnmetastasen [pos="-0.365,0.045"]
Geschlecht [pos="-1.146,4.353"]
Krankheitsstadium [pos="-1.220,-3.068"]
Leberinsuffizienz [pos="2.701,-0.584"]
Niereninsuffizienz [pos="3.919,0.606"]
Rauchen [pos="2.845,3.838"]
"Anzahl Metastasen" -> "Gesamtüberleben"
"Anzahl Metastasen" -> Leberinsuffizienz
"Anzahl Metastasen" <-> BMI
"Anzahl Behandlungslinien" -> "Baseline-Anämie"
"Anzahl Behandlungslinien" -> "Medikamentöse Behandlung"
"Asiatische Abstammung" -> "Baseline-Anämie"
"Asiatische Abstammung" -> "Gesamtüberleben"
"Asiatische Abstammung" -> "Prognostischer Score"
"Asiatische Abstammung" -> BMI
"Asiatische Abstammung" -> Rauchen
"Baseline-Anämie" -> "ECOG-Status"
"Baseline-Anämie" -> "Gesamtüberleben"
"Baseline-Anämie" -> "Medikamentöse Behandlung"
"Biomarker PD-L1" -> "EGFR-Ko-mutation TP53"
"Biomarker PD-L1" -> "Gesamtüberleben"
"ECOG-Status" -> "Gesamtüberleben"
"ECOG-Status" -> "Medikamentöse Behandlung"
"ECOG-Status" -> "Re-Biopsie"
"Medikamentöse Behandlung" -> "Gesamtüberleben"
"Prognostischer Score" -> "Gesamtüberleben"
Alter -> "ECOG-Status"
Alter -> "Gesamtüberleben"
Alter -> "Medikamentöse Behandlung"
Alter -> Niereninsuffizienz
BMI -> "Gesamtüberleben"
Gehirnmetastasen -> "Anzahl Metastasen"
Gehirnmetastasen -> "Gesamtüberleben"
Gehirnmetastasen -> "Medikamentöse Behandlung"
Gehirnmetastasen -> Krankheitsstadium
Krankheitsstadium -> "ECOG-Status"
Krankheitsstadium -> "Gesamtüberleben"
Krankheitsstadium -> "Medikamentöse Behandlung"
Leberinsuffizienz -> "Medikamentöse Behandlung"

DAGitty Code für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>
Niereninsuffizienz -> "Baseline-Anämie" Niereninsuffizienz -> "Medikamentöse Behandlung" Rauchen -> Niereninsuffizienz }

Anhang 4-I Tabelle 4-204: Ergebnisse der fokussierten Literaturrecherche für kausale Zusammenhänge identifizierter Störgrößen für das *Gesamtüberleben*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
Alter	x	Rauchen	Kim et al. 2018, Nishinarita et al. 2018, Kato et al. 2019, Tanaka et al. 2013, Zhang et al. 2020, Franceschini et al. 2017	*
	x	Baseline-Anämie	Tas et al. 2013, Zhang et al. 2018, Kang et al. 2021, Park et al. 2016, Chen et al. 2021	*
	>	Niereninsuffizienz	Jia et al. 2020, Anai et al. 2019, Tammemagi et al. 2003, Yamamoto et al. 2019, Cenik et al. 2013, Celik et al. 2020, Magali et al. 2020	*
	x	Anzahl Metastasen	Jonnalagadda et al. 2010, Wisnivesky et al. 2010	*
	>	ECOG-Status	Sehgal et al. 2021, Franceschini et al. 2017, Zhang et al. 2020	*
	x	Gehirnmetastasen	Liang et al. 2017, Watanabe et al. 2019, Aye et al. 2020, Lee et al. 2012, Han et al. 2016, Ando et al. 2018	*
	x	Leberinsuffizienz	Wu et al. 2015	*
	>	Gesamtüberleben	Tas et al. 2013, Akcay et al. 2018, Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Ou et al. 2009, Aggarwal et al. 2018, Levy et al. 2019, Gomez et al. 2019, Zhang et al. 2020, Li et al. 2017, Cho et al. 2019	
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	Krankheitsstadium	Renaud et al. 2018, Chen et al. 2016, Zhao et al. 2019, Zemanova et al. 2020, Tammemagi et al. 2003, Akcay et al. 2018, Tas et al. 2013, Zhang et al. 2020, Franceschini et al. 2017	*
x	Biomarker PDL1	Hata et al. 2017, Tang et al. 2015, Bai et al. 2018, Takada et al. 2016, Kobayashi et al. 2018, Hsu et al. 2020, Kim et al. 2017, Liu et al. 2021, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	*	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Roeper et al. 2020, Liao et al. 2016, Wang et al. 2020, Liu et al. 2019, Hou et al. 2019, Li et al. 2020, Zhao et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Assoun et al. 2019	*
	x	Prognostischer Score	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Ozdemir et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Minami et al. 2018, Topkan et al. 2019, Kang et al. 2021, Minami et al. 2018, Sheng et al. 2016, Pan et al. 2021	*
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019	
	x	BMI	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Chen et al. 2016, Imai et al. 2017, Kawai et al. 2017, Minami et al. 2019, Lee et al. 2018	
	x	Geschlecht	Chen et al., Kato et al. 2019, Ma et al. 2020, Wheatley-Price et al. 2010, Wheatley-Price et al. 2010, Sakurai et al. 2010, Wakelee et al. 2006, Tammemagi et al. 2003, Tas et al. 2013, Zhang et al. 2020	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Lang et al. 2019, Ying et al. 2013	
	x	Re-Biopsie	Kawamura et al. 2016, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017, Li et al. 2017	*
Biomarker PD-L1	>	EGFR-Ko-Mutation TP53	Assoun et al. 2019, Zhao et al. 2020	
	>	Gesamtüberleben	Qiu et al. 2019, Azuma et al. 2014, Aguilar et al. 2019, Bai et al. 2018, Lin et al. 2015, Liu et al. 2021, Takada et al. 2016	
	x	Leberinsuffizienz	Stein et al. 2019	
	x	Niereninsuffizienz	Stein et al. 2019	
	x	Baseline-Anämie	Petrelli et al. 2018	
	x	Krankheitsstadium	Tang et al. 2015, Bai et al. 2018, Kim et al. 2017, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014	*
	x	Anzahl Behandlungslinien	Lin et al. 2015	*
	x	Rauchen	Qiu et al. 2019, Hata et al. 2017, Bai et al. 2018, Hsu et al. 2020, Kim et al. 2017, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	*
	x	ECOG-Status	Qiu et al. 2019, Lee et al. 2019, Cho et al. 2018, Hsu et al. 2020, Liu et al. 2021, Sehgal et al. 2021, Kano et al. 2020, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Asiatische Abstammung	Liu et al. 2021	*
	x	Geschlecht	Qiu et al. 2019, Hata et al. 2017, Bai et al. 2018, Kobayashi et al. 2018, Hsu et al. 2020, Kim et al. 2017, Liu et al. 2021, Cai et al. 2020, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	*
	x	BMI	Minami et al. 2019	
	x	Anzahl Metastasen	Hsu et al. 2020	*
	x	Gehirnmetastasen	Kim et al. 2017, Liu et al. 2021, Lin et al. 2015	*
	x	Alter	Hata et al. 2017, Tang et al. 2015, Bai et al. 2018, Takada et al. 2016, Kobayashi et al. 2018, Hsu et al. 2020, Kim et al. 2017, Liu et al. 2021, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	*
	x	Re-Biopsie	Hata et al. 2017	
	x	Prognostischer Score	Kang et al. 2021	*
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Anzahl Behandlungslinien	>	Baseline-Anämie	Zhang et al. 2020	*
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	ECOG-Status	Kano et al. 2020, Sehgal et al. 2021	*
	x	Anzahl Metastasen	Niu et al. 2016	
	x	Biomarker PD-L1	Lin et al. 2015	*
	x	Niereninsuffizienz	Lu et al. 2018	
	x	Alter	Lang et al., Ying et al. 2013	
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019, Chiang et al.	
	x	BMI	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Hou et al. 2019, Li et al. 2020, Assoun et al. 2019	
	x	Geschlecht	Lang et al., Ying et al. 2013	
	x	Krankheitsstadium	Ying et al. 2013	
	x	Leberinsuffizienz	Zhou et al. 2020	
	x	Gehirnmetastasen	O’Kane et al. 2019, Gong et al., Lee et al. 2012	
	x	Prognostischer Score	Kasahara et al. 2020, Minami et al. 2018, Kang et al. 2021, Sheng et al. 2016, Pan et al. 2021	
x	Rauchen	Kim et al. 2018, Ying et al. 2013		

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Re-Biopsie	Kim et al. 2018, ZHou et al, Ishii et al. 2017	
	x	Gesamtüberleben	Tas et al. 2013, Hou et al. 2019	
Anzahl Metastasen	x	Alter	Suidan et al. 2019	
	<	Gehirnmetastasen	O’Kane et al. 2019, Kong et al. 2021, Wang et al. 2019	*
	>	Niereninsuffizienz	Patel et al. 2018	
	>	Leberinsuffizienz	Zhou et al. 2020	
	>	BMI	Minami et al. 2019	*
	>	Krankheitsstadium	Li et al. 2017	
	>	Gesamtüberleben	Gibson et al. 2019, Xu et al. 2019, Liao et al. 2019, Moscetti et al. 2005, Nieder et al. 2009	*
	x	Geschlecht	Deng et al. 2021, Jonnalagadda et al. 2010 et al., Gibson et al. 2019	*
	x	Prognostischer Score	Minami et al. 2018, Xu et al. 2017, Pan et al. 2021	
	x	Re-Biopsie	Ouyang et al. 2020	
	x	Baseline-Anämie	Jiang et al. 2021	
	x	Biomarker PD-L1	Hsu et al. 2020	*
	x	Asiatische Abstammung	Jonnalagadda et al. 2010 et al., Wisnivesky et al. 2010	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Wang et al. 2020, Liao et al. 2016	
	x	Rauchen	Nishinarita et al. 2018 , Li et al. 2017, Gibson et al. 2019	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Niu et al. 2016	
	x	ECOG-Status	Sehgal et al. 2021	
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Asiatische Abstammung	>	Baseline-Anämie	Hasegawa et al. 2011	
	>	Prognostischer Score	Li et al. 2020	
	>	BMI	Gibson et al. 2019, Jiang et al. 2021	
	x	Krankheitsstadium	Gibson et al. 2019	
	>	Rauchen	Gibson et al. 2019, Kawaguchi et al. 2010, Ou et al. 2009	
	x	Re-Biopsie	Ko et al. 2016	
	>	Gesamtüberleben	Brzezniak et al. 2015, Zhou et al. 2019, Ou et al. 2009, Gibson et al. 2019	*
	x	Geschlecht	Gibson et al. 2019	
	x	Leberinsuffizienz	Gibson et al. 2019	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Niereninsuffizienz	Gibson et al. 2019, Cenik et al. 2013	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Wang et al. 2020, Labbé et al. 2017, Aggarwal et al. 2018	
	x	Biomarker PD-L1	Liu et al. 2021	
	x	Alter	Gibson et al. 2019	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Gibson et al. 2019, Chiang et al.	
	x	Anzahl Metastasen	Jonnalagadda et al. 2010 et al., Wisnivesky et al. 2010	
	x	ECOG-Status	Sehgal et al. 2021	
	x	Gehirnmetastasen	Gibson et al. 2019, O’Kane et al. 2019, Nadler et al. 2020, Kong et al. 2021, Aye et al. 2020, Kong et al. 2021	*
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Baseline-Anämie	x	Alter	Tas et al. 2013, Zhang et al. 2018, Kang et al. 2021, Park et al. 2016, Chen et al. 2021	*
	<	Anzahl Behandlungslinien	Zhang et al. 2020	*
	<	Asiatische Abstammung	Hasegawa et al. 2011	
	x	Geschlecht	Chen et al. 2021, Jiang et al. 2021, Topkan et al. 2019, Zhang et al. 2018	*
	>	ECOG-Status	Kang et al. 2021, Park et al. 2016, Zhang et al. 2018	*
	>	Gesamtüberleben	García et al. 2008, Tanaka et al. 2020, Gomez et al. 2019, Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020	
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	k.A.	
	x	Prognostischer Score	Minami et al. 2018, Topkan et al. 2019, Jiang et al. 2015	*
	x	Biomarker PD-L1	Petrelli et al. 2018	
	x	Rauchen	Kang et al. 2020, Zhang et al. 2020, Bozkaya et al. 2019, Tanaka et al. 2013, Jiang et al.	*
	x	Krankheitsstadium	Kang et al. 2021, Topkan et al. 2018, Lee et al. 2019, Zhang et al. 2018, Zhang et al. 2020, Jiang et al. 2021	*
	x	Leberinsuffizienz	Chen et al., Bozkaya et al. 2019, García et al. 2008	
	x	Niereninsuffizienz	Anai et al. 2019, Chen et al., Bozkaya et al. 2019, García et al. 2008	
x	Re-Biopsie	k.A.		

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Anzahl Metastasen	Jiang et al.	
	x	BMI	Topkan et al. 2018, Lee et al. 2018	
	x	Gehirnmetastasen	Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020, Bozkaya et al. 2019	
BMI	<	Anzahl Metastasen	Minami et al. 2019	*
	<	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019, Jiang et al. 2021	
	>	Gesamtüberleben	Shepselovic et al., Sepesi et al. 2017, Lee et al. 2018, Kawai et al. 2017	
	x	Re-Biopsie	k.A.	
	x	Geschlecht	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Imai et al. 2017, Kawai et al. 2017, Minami et al. 2019, Lee et al. 2018	*
	x	Prognostischer Score	Gul et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Kikuchi et al. 2020, Minami et al. 2019	*
	x	Rauchen	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Imai et al. 2017, Kawaguchi et al. 2016, Minami et al. 2019, Lee et al. 2018	*
	x	Biomarker PD-L1	Minami et al. 2019	
	x	Baseline-Anämie	Topkan et al. 2018, Lee et al. 2018	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Liao et al. 2016	
	x	Krankheitsstadium	Ono et al. 2019, Imai et al. 2017, Kawai et al. 2017, Zhao et al. 2019	*
	x	Leberinsuffizienz	Cho et al. 2018	
	x	Niereninsuffizienz	Yamamoto et al. 2019	
	x	ECOG-Status	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Imai et al. 2017, Minami et al. 2019, Sehgal et al. 2021	*
	x	Alter	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Chen et al. 2016, Imai et al. 2017, Kawai et al. 2017, Minami et al. 2019, Lee et al. 2018	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019	
	x	Gehirnmetastasen	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Liang et al. 2017, Ouyang et al. 2020	
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
EGFR-Ko-Mutation TP53	<	Biomarker PD-L1	Assoun et al. 2019, Zhao et al. 2020	
	x	Baseline-Anämie	k.A.	
	x	Re-Biopsie	Zhou et al. 2019	
	x	Niereninsuffizienz	k.A.	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Rauchen	Roeper et al. 2020, Liao et al. 2016, Liu et al. 2019, Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018	*
	x	Prognostischer Score	Kunizaki et al. 2018	
	x	Geschlecht	Roeper et al. 2020, Liao et al. 2016, Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Hou et al. 2019, Labbé et al. 2017, Zhao et al. 2020	*
	x	Krankheitsstadium	Liao et al. 2016, Wang et al. 2020, Labbe et al., Liu et al. 2019, Li et al. 2020, Assoun et al. 2019	
	x	Leberinsuffizienz	Liao et al. 2016	
	x	Asiatische Abstammung	Wang et al. 2020, Labbé et al. 2017, Aggarwal et al. 2018	
	x	ECOG-Status	Roeper et al. 2020, Hou et al. 2019, Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Assoun et al. 2019	
	x	Gehirnmetastasen	Li et al.	
	x	Alter	Roeper et al. 2020, Laio et al., Wang et al. 2020, Liu et al. 2019, Hou et al. 2019, 2009 2019, Li et al. 2020, Zhao et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Assoun et al. 2019	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Hou et al. 2019 2009 2019, Li et al. 2020, Assoun et al. 2019	
	x	Anzahl Metastasen	Wang et al. 2020, Liao et al. 2016	
	x	BMI	Liao et al. 2016	
	x	Gesamtüberleben	Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Yokouchi et al. 2020, VanderLaan et al. 2017, Gu et al. 2016, Liu et al. 2019	
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
ECOG-Status	<	Krankheitsstadium	Zemanova et al. 2020	*
	<	Baseline-Anämie	Kang et al. 2021, Park et al. 2016, Zhang et al. 2018, Zhang et al. 2020	*
	<	Alter	Sehgal et al. 2021, Franceschini et al. 2017, Zhang et al. 2020	*
	>	Gesamtüberleben	Aggarwal et al. 2018, Kasahara et al. 2020, Sehgal et al. 2021, Yao et al. 2017, Levy et al. 2019, Lee et al. 2018, Moscetti et al. 2005, Lee et al. 2019, Sheu et al. 2014, Naresh et al. 2021, Mizuno et al. 2019	
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Anzahl Behandlungslinien	Kano et al. 2020, Sehgal et al. 2021	*
	x	BMI	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Imai et al. 2017, Minami et al. 2019, Sehgal et al. 2021	*
	x	Gehirnmetastasen	Nadler et al. 2020, Ouyang et al. 2020, Tomasini et al. 2016, Lee et al. 2012, Sehgal et al. 2021, Liang et al. 2017, Liang et al. 2017	*
	x	Prognostischer Score	Ozdemir et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Topkan et al. 2018, Kikuchi et al. 2020, Kang et al. 2021, Sheng et al. 2016, Pan et al. 2021	*
	>	Re-Biopsie	Kim et al. 2018	*
	x	Biomarker PD-L1	Qiu et al. 2019, Lee et al. 2019, Cho et al. 2018, Hsu et al. 2020, Liu et al. 2021, Sehgal et al. 2021, Kano et al. 2020, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	
	x	Anzahl Metastasen	Sehgal et al. 2021	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Roeper et al. 2020, Hou et al. 2019 2009 2019, Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Assoun et al. 2019	
	x	Leberinsuffizienz	Cho et al. 2018, Zhou et al. 2020, Kano et al. 2020	
	x	Niereninsuffizienz	Anai et al. 2019, Cehgal et al., Celik et al. 2020, Magali et al. 2020	
	x	Geschlecht	Kato et al. 2019, Kano et al. 2020, Wheatley-Price et al. 2010, Wheatley-Price et al. 2010, Wakelee et al. 2006, Sehgal et al. 2021	*
	x	Asiatische Abstammung	Sehgal et al. 2021	
	x	Rauchen	Kim et al. 2018, Nishinarita et al. 2018, Mohan et al. 2020, Kato et al. 2019, Kano et al. 2020, Sehgal et al. 2021	
	Geschlecht	x	Baseline-Anämie	Chen et al. 2021, Jiang et al. 2021, Topkan et al. 2019, Zhang et al. 2018
x		Rauchen	Ou et al. 2009, Kasahara et al. 2020, Gibson et al. 2018, Gibson et al. 2018, Yao et al. 2017	*
x		BMI	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Imai et al. 2017, Kawai et al. 2017, Minami et al. 2019, Lee et al. 2018	*
x		Anzahl Metastasen	Deng et al. 2021, Jonnalagadda et al. 2010, Gibson et al. 2019	*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Roeper et al. 2020, Liao et al. 2016, Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018, Hou et al. 2019, Labbé et al. 2017, Zhao et al. 2020	*
	x	ECOG-Status	Kato et al. 2019, Kano et al. 2020, Wheatley-Price et al. 2010, Wheatley-Price et al. 2010, Wakelee et al. 2006, Sehgal et al. 2021	*
	x	Krankheitsstadium	Renaud et al. 2018, Arrieta et al. 2015, Wakelee et al. 2006, Tammemagi et al. 2003, Wheatley-Price et al. 2010	*
	x	Gehirnmetastasen	Liang et al. 2017 met, Liang et al. 2017, Yang et al. 2020, O’Kane et al. 2019, Nadler et al. 2020, Kong et al. 2021, Aye et al. 2020, Wu et al. 2019, Chen et al. 2020, Chang et al. 2018, Liang et al. 2017, Ouyang et al. 2020, Tomasini et al. 2016, Wakelee et al. 2006, Han et al. 2016, Lee et al. 2012, Kong et al. 2021, Mazzone et al. 2009, Gibson et al. 2019, Naresh et al. 2021, Wang et al. 2020	*
	x	Alter	Chen et al., Kato et al. 2019, Ma et al. 2020, Wheatley-Price et al. 2010, Wheatley-Price et al. 2010, Sakurai et al. 2010, Wakelee et al. 2006, Tammemagi et al. 2003, Tas et al. 2013, Zhang et al. 2020	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Lang et al., Ying et al. 2013 0	
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019	
	x	Niereninsuffizienz	Anai et al. 2019, Lu et al. 2016, Lu et al. 2018, Tammemagi et al. 2003, Cenik et al. 2013, Wei et al. 2018, Magali et al. 2020	*
	x	Biomarker PD-L1	Qiu et al. 2019, Hata et al. 2017, Bai et al. 2018, Kobayashi et al. 2018, Hsu et al. 2020, Kim et al. 2017, Liu et al. 2021, Cai et al. 2020, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	*
	x	Leberinsuffizienz	Zhou et al. 2020, Wu et al. 2015, Tammemagi et al. 2003	*
	x	Prognostischer Score	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Ozdemir et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Mianami et al., Minami et al. 2018, Topkan et al. 2019, Kikuchi et al. 2020, Kang et al. 2021, Sheng et al. 2016	*
	x	Re-Biopsie	Li et al. 2017, Kawamura et al. 2016, Kim et al. 2018, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Gesamtüberleben	Tas et al. 2013, Akcay et al. 2018, Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Kasahara et al. 2020, Levy et al. 2019, Azuma et al. 2014, García et al. 2008, Yokouchi et al. 2020, Hou et al. 2019, Liu et al. 2021, Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020, Sheu et al. 2014, Naresh et al. 2021, Cho et al. 2019	*
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Krankheitsstadium	<	Anzahl Metastasen	Li et al. 2017	
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019	
	x	Leberinsuffizienz	Lu et al. 2021	
	>	ECOG-Status	Zemanova et al. 2020	*
	<	Gehirnmetastasen	Chen et al., Han et al. 2016, Xu et al. 2019, Liao et al. 2019	*
	>	Gesamtüberleben	Tas et al. 2013, Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Brzezniak et al. 2015, Zhou et al. 2019, Ou et al. 2009, Azuma et al. 2014, García et al., Yokouchi et al. 2020, Zhang et al. 2020, Li et al. 2018	
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	Rauchen	Kim et al. 2018, Renaud et al. 2018, Ma et al. 2020, Zemanova et al. 2020, Tanaka et al. 2013	*
	x	Biomarker PD-L1	Tang et al. 2015, Bai et al. 2018, Kim et al. 2017, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014	*
	x	Prognostischer Score	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Minami et al. 2018, Minami et al., Topkan et al. 2019, Kikuchi et al. 2020, Li et al. 2019, Sheng et al. 2016, Pan et al. 2021	*
	x	Geschlecht	Renaud et al. 2018, Arrieta et al. 2015, Wakelee et al. 2006, Tammemagi et al. 2003, Wheatley-Price et al. 2010	*
	x	Niereninsuffizienz	Jia et al. 2020, Lu et al. 2018, Yamamoto et al. 2019, Magali et al. 2020	
	x	Re-Biopsie	Li et al. 2017	
x	Alter	Renaud et al. 2018, Chen et al. 2016, Zhao et al. 2019, Zemanova et al. 2020, Tammemagi et al. 2003, Akcay et al. 2018, Tas et al. 2013, Zhang et al. 2020, Franceschini et al. 2017	*	

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

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Liao et al. 2016, Wang et al. 2020, Labbé et al. 2017, Liu et al. 2019, Li et al. 2020, Assoun et al. 2019	*
	x	Baseline-Anämie	Kang et al. 2021, Topkan et al. 2018, Lee et al. 2019, Zhang et al. 2020, Zhang et al. 2020, Jiang et al. 2021	*
	x	Anzahl Behandlungslinien	Ying et al. 2013	
	x	BMI	Ono et al. 2019, Imai et al. 2017, Kawai et al. 2017, Zhao et al. 2019	*
Leberinsuffizienz	x	Krankheitsstadium	Lu et al. 2021	
	x	Alter	Lu et al. 2021	
	<	Anzahl Metastasen	Zhou et al. 2019	
	x	Gesamtüberleben	Yokohama et al. 2020	
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	Niereninsuffizienz	Anai et al. 2019	
	x	Prognostischer Score	Gul et al. 2020	
	x	ECOG-Status	Cho et al. 2018, Zhou et al. 2019, Kano et al. 2020	
	x	Rauchen	Cho et al. 2018, Zhou et al. 2019	
	x	Gehirnmetastasen	Ouyang et al. 2020, Wu et al. 2019	*
	x	Geschlecht	Zhou et al. 2019, Wu et al. 2015, Tammemagi et al. 2003	*
	x	Biomarker PD-L1	Stein et al. 2019	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Zhou et al. 2019	
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019	
	x	Baseline-Anämie	Chen et al., Bozkaya et al. 2019, García et al. 2008	
	x	BMI	Cho et al. 2018	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Liao et al. 2016	
x	Re-Biopsie	Kim et al. 2018		
Gehirnmetastasen	x	Alter	Liang et al. 2017, Watanabe et al. 2019, Aye et al. 2020, Lee et al. 2012, Han et al. 2016, Ando et al. 2018	*
	>	Krankheitsstadium	Chen et al., Han et al. 2016, Xu et al. 2019, Liao et al. 2019	*
	x	Re-Biopsie	Ichihara et al. 2018	*
	>	Anzahl Metastasen	O’Kane et al. 2019, Kong et al. 2021, Wang et al. 2019	*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	>	Gesamtüberleben	Gibson et al. 2018, Xu et al. 2019, Lee et al. 2012, Naresh et al. 2021, Li et al. 2018, Wang et al. 2020	*
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	ECOG-Status	Nadler et al. 2020, Ouyang et al. 2020, Tomasini et al. 2016, Lee et al. 2019, Sehgal et al. 2021, Liang et al. 2017, Liang et al. 2017	*
	x	Rauchen	Kim et al. 2018, Nishinarita et al. 2018, Liang et al. 2017, Liang et al. 2017, Yang et al. 2020, Mitra et al. 2019, O’Kane et al. 2019, Nadler et al. 2020, Aye et al. 2020, Cheng et al., Ouyang et al. 2020, Tomasini et al. 2016, Lee et al. 2012, Ha et al., Mazzone et al. 2009, Naresh et al. 2021	*
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Li et al. 2020	
	x	Biomarker PD-L1	Kim et al. 2017, Liu et al. 2021, Lin et al. 2015	*
	x	Geschlecht	Liang et al. 2017, Liang et al. 2017, Yang et al. 2020, O’Kane et al. 2019, Nadler et al. 2020, Kong et al. 2021, Aye et al. 2020, Wu et al. 2015, Chen et al. 2020, Chang et al. 2018, Liang et al. 2017, Ouyang et al. 2020, Tomasini et al. 2016, Wakelee et al. 2006, Han et al. 2016, Lee et al. 2012, Kong et al. 2021, Mazzone et al. 2009, Gibson et al. 2019, Naresh et al. 2021, Wang et al. 2020	*
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019, O’Kane et al. 2019, Nadler et al. 2020, Kong et al. 2021, Aye et al. 2020, Kong et al. 2021	*
	x	Baseline-Anämie	Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020, Bozkaya et al. 2019	
	x	BMI	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Liang et al. 2017, Ouyang et al. 2020	
	x	Niereninsuffizienz	Ouyang et al. 2020 2020, Kong et al. 2021, Celik et al. 2020	
	x	Anzahl Behandlungslinien	O’Kane et al. 2019, Gong et al., Lee et al. 2012	
	x	Leberinsuffizienz	Ouyang et al. 2020, Wu et al. 2015	
	x	Prognostischer Score	Lee et al. 2012, Li et al. 2020	
Niereninsuffizienz	x	Anzahl Metastasen	Bianchi et al. 2011	
	<	Alter	Jia et al. 2020, Anai et al. 2019, Tammemagi et al. 2003, Yamamoto et al. 2019, Cenik et al. 2013 2013, Celik	*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
			et al. 2020, Magali et al. 2020	
	<	Rauchen	Yamamoto et al. 2019, Celik et al. 2020	*
	x	Gesamtüberleben	Lu et al. 2016, Lu et al. 2018	*
	>	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	x	Prognostischer Score	Gul et al. 2020	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	k.A.	
	x	ECOG-Status	Anai et al. 2019, Sehgal et al. 2021, Selik et al., Magali et al. 2020	
	x	Geschlecht	Anai et al. 2019, Lu et al. 2016, Lu et al. 2018, Tammemagi et al. 2003, Cenik et al. 2013, Wei et al. 2018, Magali et al. 2020	*
	x	Anzahl Behandlungslinien	Lu et al. 218	
	x	Biomarker PD-L1	Stein et al. 2019	
	x	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019, Cenik et al. 2013	
	x	Baseline-Anämie	Anai et al. 2019, Chen et al. 2021, Bozkaya et al. 2019, García et al. 2008	
	x	BMI	Yamamoto et al. 2019	
	x	Krankheitsstadium	Jia et al. 2020, Lu et al. 2016, Lu et al. 2018, Yamamoto et al. 2019, Magali et al. 2020	
	x	Leberinsuffizienz	Anai et al. 2019	
	x	Gehirnmetastasen	OuYang et al. 2020 2020, Kong et al. 2021, Celik et al. 2020	
	x	Re-Biopsie	Kim et al. 2018	
Prognostischer Score	<	Asiatische Abstammung	Kawaguchi et al. 2010	
	<	Asiatische Abstammung	Li et al. 2020	
	>	Gesamtüberleben	Kasahara et al. 2020, Pan et al. 2021, Jiang et al. 2015, Nieder et al. 2009, Naresh et al. 2021	*
	x	Re-Biopsie	k.A.	
	x	Baseline-Anämie	Minami et al. 2018, Topkan et al. 2019, Jiang et al. 2015	*
	x	ECOG-Status	Ozdemir et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Topkan et al. 2018, Kikuchi et al. 2020, Kang et al. 2021, Sheng et al. 2016, Pan et al. 2021	*
	x	Rauchen	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Xu et al. 2017, Xu et al. 2019, Minami et al. 2018, Kikuchi et al. 2020, Kang et al. 2021, Pan et al. 2021	*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Biomarker PD-L1	Kang et al. 2021	
	x	BMI	Gul et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Kikuchi et al. 2020, Minami et al. 2018	*
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Kunizaki et al. 2018	
	x	Gehirnmetastasen	Lee et al. 2012, Li et al. 2020	
	x	Anzahl Metastasen	Minami et al. 2018, Xu et al. 2019, Pan et al. 2021	
	x	Krankheitsstadium	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Minami et al. 2018, Minami et al., Topkan et al. 2019, Kikuchi et al. 2020, Li et al. 2020, Sheng et al. 2016, Pan et al.	*
	x	Geschlecht	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Minami et al. 2018, Minami et al. 2018, Topkan et al. 2019, Kikuchi et al. 2020, Li et al. 2020, Sheng et al. 2016, Pan et al.	*
	x	Alter	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Wei et al. 2018, Ozdemir et al. 2020, Xu et al. 2017, Gioulbasanis et al. 2012, Minami et al. 2018, Minami et al. 2018, Topkan et al. 2019, Kikuchi et al. 2020, Kang et al. 2021, Sheng et al. 2016	*
	x	Anzahl Behandlungslinien	Kasahara et al. 2020, Minami et al. 2018, Kang et al. 2021, Sheng et al. 2016, Pan et al. 2021	
	x	Leberinsuffizienz	Gul et al. 2020	
	x	Niereninsuffizienz	Gul et al. 2020	
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Rauchen	x	Geschlecht	Hsiao et al. 2013	
	x	Alter	Kim et al. 2018, Nishinarita et al. 2018, Kato et al. 2019, Tanaka et al. 2013, Zhang et al. 2020, Franceschini et al. 2017	*
	<	Asiatische Abstammung	Gibson et al. 2019, Kawaguchi et al. 2010, Ou et al. 2009	
	>	Niereninsuffizienz	Yamamoto et al. 2019, Celik et al. 2020	*
	x	Krankheitsstadium	Kim et al. 2018, Renaud et al. 2018, Ma et al. 2020, Zemanova et al. 2020, Tanaka et al. 2013	*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Biomarker PD-L1	Qiu et al. 2019, Hata et al. 2017, Bai et al. 2018, Hsu et al. 2020, Kim et al. 2017, Alwithenani et al. 2020, Azuma et al. 2014, Lin et al. 2015, Aguilar et al. 2019	*
	x	Leberinsuffizienz	Cho et al. 2018, Zhou et al. 2020	
	x	Prognostischer Score	Kasahara et al. 2020, Gul et al. 2020, Xu et al. 2017, Minami et al. 2018, Kikuchi et al. 2020, Kang et al. 2021, Pan et al. 2021	*
	x	Re-Biopsie	Kawamura et al. 2016, Kim et al. 2018, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017, Ouyang et al. 2020	
	x	BMI	Ono et al. 2019, Minami et al. 2019, Imai et al. 2017, Kawaguchi et al. 2016, Minami et al. 2019, Lee et al. 2018	*
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Roeper et al. 2020, Liao et al. 2016, Liu et al. 2019, Li et al. 2020, Aggarwal et al. 2018	*
	x	Baseline-Anämie	Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020, Bozkaya et al. 2019, Tanaka et al. 2013, Jiang et al. 2021	*
	x	Gehirnmetastasen	Kim et al. 2018, Nishinarita et al. 2018, Liang et al. 2017, Liang et al. 2017, Yang et al. 2020, Mitra et al. 2019, O’Kane et al. 2019, Nadler et al. 2020, Aye et al. 2020, Cheng et al., Ouyang et al. 2020, Tomasini et al. 2016, Lee et al. 2012, Ha et al., Mazzone et al. 2009, Naresh et al. 2021	*
	x	Anzahl Behandlungslinien	Kim et al. 2018, Ying et al. 2013	
	x	Anzahl Metastasen	Nishinarita et al. 2018, Li et al. 2017, Gibson et al. 2019	
	x	ECOG-Status	Kim et al. 2018, Nishinarita et al. 2018, Mohan et al. 2020, Kato et al. 2019, Kano et al. 2020, Sehgal et al. 2021	
	x	Gesamtüberleben	Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Gibson et al. 2018, Azuma et al. 2014, Yokouchi et al. 2020, Hou et al. 2019, Liu et al. 2021, Tanaka et al. 2013, Kang et al. 2020, Zhang et al. 2020, Naresh et al. 2021, Cho et al. 2019	*
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Re-Biopsie	x	Asiatische Abstammung	Ko et al. 2016	
	x	Gehirnmetastasen	Ichihara et al. 2018	*
	x	BMI	k.A.	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Prognostischer Score	k.A.	
	x	Biomarker PD-L1	Hata et al. 2017	
	x	Leberinsuffizienz	Kim et al. 2018	
	x	Niereninsuffizienz	Kim et al. 2018	
	x	Anzahl Metastasen	Ouyang et al. 2020	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Kim et al. 2018, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017	
	x	Alter	Kawamura et al. 2016, Kim et al. 2018, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017, Ouyang et al. 2020	*
	x	Geschlecht	Li et al. 2017, Kawamura et al. 2016, Kim et al. 2018, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017	
	x	Krankheitsstadium	Li et al. 2017	
	x	Rauchen	Kawamura et al. 2016, Zhou et al. 2019, Ishii et al. 2017, Li et al. 2017	
	x	Baseline-Anämie	k.A.	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Zhou et al. 2019	
	x	ECOG-Status	Kawamura et al. 2016, Zhou et al. 2019, Li et al. 2017, Ouyang et al. 2020	*
	x	Gesamtüberleben	Ichihara et al. 2018	
	x	Medikamentöse Behandlung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
Medikamentöse Behandlung	<	Alter	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	Anzahl Behandlungslinien	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	Baseline-Anämie	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	ECOG-Status	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	Gehirnmetastasen	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	Krankheitsstadium	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	Leberinsuffizienz	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	<	Niereninsuffizienz	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	
	>	Gesamtüberleben	kausale Annahme	
	x	Anzahl Metastasen	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSALIS	

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Asiatische Abstammung	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	Biomarker PD-L1	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	BMI	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	Geschlecht	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	Prognostischer Score	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	Rauchen	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
	x	Re-Biopsie	Ein- und Ausschlusskriterien Studie CHRYSA LIS	
Gesamtüberleben	<	Alter	Tas et al. 2013, Akcay et al. 2018, Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Ou et al. 2009, Aggarwal et al. 2018, Levy et al. 2019, Gomez et al. 2019, Zhang et al. 2020, Li et al. 2018, Cho et al. 2019	*
	<	Anzahl Metastasen	Gibson et al. 2018, Xu et al. 2019, Liao et al. 2019, Moscetti et al. 2005	
	x	Anzahl Behandlungslinien	Hou et al. 2019, Tas et al. 2013	
	<	Asiatische Abstammung	Brzezniak et al. 2015, Zhou et al. 2019, Ou et al. 2009, Gibson et al. 2018	*
	<	Baseline-Anämie	García et al. 2008, Tanaka et al. 2020, Gomez et al. 2019, Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020	
	<	Biomarker PD-L1	Qiu et al. 2019, Azuma et al. 2014, Aguilar et al. 2019, Bai et al. 2018, Lin et al. 2015, Liu et al., Takada et al. 2016	*
	<	BMI	Shepshelovic et al., Sepesi et al. 2017, Lee et al. 2018, Kawai et al. 2017	
	x	EGFR-Ko-Mutation TP53	Qin et al., Aggarwal et al. 2018, Yokouchi et al. 2020, VanderLaan et al. 2017, Gu et al. 2016, Liu et al. 2019	
	<	ECOG-Status	Aggarwal et al. 2018, Kasahara et al. 2020, Sehgal et al. 2021, Yao et al. 2017, Levy et al. 2019, Lee et al. 2019, Moscetti et al. 2005, Lee et al. 2018, Sheu et al. 2014, Naresh et al. 2021, Mizuno et al. 2019	*
	<	Gehirnmetastasen	Gibson et al. 2018, Xu et al. 2019, Lee et al. 2012, Naresh et al. 2021, Li et al. 2018, Wang et al. 2020	*

Störgröße 1	Richtung	Störgröße 2	Literatur	Annahme
	x	Geschlecht	Tas et al. 2013, Akcay et al. 2018, Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Kasahara et al. 2020, Levy et al. 2019, Azuma et al. 2014, García et al. 2008, Yokouchi et al. 2020, Hou et al. 2019, Liu et al., Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020, Sheu et al. 2014, Naresh et al. 2021, Cho et al. 2019	*
	<	Krankheitsstadium	Tas et al. 2013, Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Brzezniak et al. 2015, Zhou et al. 2019, Ou et al. 2009, Azuma et al. 2014, García et al. 2008, Yokouchi et al. 2020, Zhang et al. 2020, Li et al. 2018	
	x	Leberinsuffizienz	Yokohama et al. 2020	
	<	Medikamentöse Behandlung	kausale Annahme	
	x	Niereninsuffizienz	Lu et al. 2016, Lu et al. 2018	*
	<	Prognostischer Score	Kasahara et al. 2020, Pan et al. 2021, Jiang et al. 2015, Nieder et al. 2009, Naresh et al. 2021	*
	x	Rauchen	Zhang et al. 2020, Qiu et al. 2019, Gibson et al. 2018, Azuma et al. 2014, Yokouchi et al. 2020, Hou et al. 2019, Liu et al., Tanaka et al. 2013, Kang et al. 2021, Zhang et al. 2020, Naresh et al. 2021, Cho et al. 2019	*
	x	Re-Biopsie	Ichihara et al. 2018	
<p>* Bei diesen Zusammenhängen wurden sowohl Studien mit Ergebnissen für und gegen einen kausalen Zusammenhang gefunden. Dazu wurden die identifizierten Studien bewertet und aufgrund ihrer Qualität wurden Studien ausgeschlossen und somit Annahmen bezüglich kausaler Zusammenhänge getroffen.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, CKD: Chronische Nierenerkrankung, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, GPA: Graded Prognostic Assessment, GPS: Glasgow Prognostic Score, molGPA: Molecular Graded Prognostic Assessment, k.A.: keine Angaben, PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1, TP53: Tumor Protein p53</p> <p>Quelle: (162)</p>				

Anhang 4-J: Darstellung des Relativen Risikos und der Risikodifferenz für die Allgemeine Ansprechrate

In diesem Anhang 4-J werden ergänzend zu den in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 dargestellten Analysen für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate* die Effektschätzer Relatives Risiko und Risikodifferenz aus den jeweiligen Vergleichen der Studie CHRYSALIS mit CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM dargestellt.

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

Anhang 4-J Tabelle 4-205: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* - Hauptanalyse

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f					
Chrysalis ^g vs. CRISP ^h	42/114 (36,8%)	2/5 (40,0%)	0,92 [0,31; 2,77] p=0,8835	n.a. ⁱ	n.a. ⁱ
Chrysalis ^g vs. NGM ^h	42/114 (36,8%)	2/19 (10,5%)	3,50 [0,92; 13,27] p=0,0654	5,83 [2,20; 15,40] p=0,0004	3,42 [0,90; 13,05] p=0,0723
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	2,21 [0,88; 5,58] p=0,0933	1,91 [1,12; 3,25] p=0,0172	2,14 [0,84; 5,44] p=0,1111
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: RR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: RR für das Propensity Score Matching für Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: RR mittels eines generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmastasen, Alter).</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>i: Für Ereigniszahlen unter 10 Ereignisse werden keine Adjustierungen vorgenommen.</p>					

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

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, RR: Risk Ratio Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)					

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

Anhang 4-J Tabelle 4-206: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* - Sensitivitätsanalysen

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f					
<i>Hauptanalyse</i>					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	2,21 [0,88; 5,58] p=0,0933	1,91 [1,12; 3,25] p=0,0172	2,14 [0,84; 5,44] p=0,1111
<i>Sensitivitätsanalysen</i>					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/23 (17,4%)	2,12 [0,84; 5,33] p=0,1108	1,91 [1,13; 3,23] p=0,0155	2,06 [0,81; 5,24] p=0,1275
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/21 (19,0%)	1,93 [0,78; 4,82] p=0,1571	1,77 [1,05; 2,96] p=0,0307	1,83 [0,73; 4,63] p=0,1986
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	1/9 (11,1%)	3,32 [0,51; 21,37] p=0,2074	3,08 [1,66; 5,75] p=0,0004	4,29 [0,65; 28,39] p=0,1304

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

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RR [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	1/8 (12,5%)	2,95 [0,46; 18,73] p=0,2519	3,25 [1,77; 5,94] p=0,0001	4,03 [0,61; 26,39] p=0,1463
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	1/8 (12,5%)	2,95 [0,46; 18,73] p=0,2519	3,75 [1,92; 7,33] p=0,0001	4,05 [0,62; 26,55] p=0,1446
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: RR inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: RR für das Propensity Score Matching für Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: RR mittels eines generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter).</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, RR: Risk Ratio</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

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

Anhang 4-J Tabelle 4-207: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und CRISP, NGM und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* - Hauptanalyse

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RD [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f					
Chrysalis ^g vs. CRISP ^h	42/114 (36,8%)	2/5 (40,0%)	-3,20% [-47,00%; 40,70%] p=0,8877	n.a. ⁱ	n.a. ⁱ
Chrysalis ^g vs. NGM ^h	42/114 (36,8%)	2/19 (10,5%)	26,30% [9,90%; 42,70%] p=0,0017	0,30 [0,20; 0,41] p<0,0001	0,27 [0,02; 0,51] p=0,0316
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	20,20% [2,80%; 37,50%] p=0,0226	0,17 [0,05; 0,30] p=0,0069	0,14 [-0,04; 0,32] p=0,1280
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: RD inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: RD für das Propensity Score Matching für Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: RD mittels eines generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnmastasen, Alter).</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>i: Für Ereigniszahlen unter 10 Ereignisse werden keine Adjustierungen vorgenommen.</p>					

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

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RD [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfärzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, RD: Risk Difference Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)					

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

Anhang 4-J Tabelle 4-208: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Gepoolt CRISP/NGM für den Endpunkt *Allgemeine Ansprechrate (INV)* - Sensitivitätsanalysen

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RD [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Allgemeine Ansprechrate (INV) ^f					
<i>Hauptanalyse</i>					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/24 (16,7%)	20,20% [2,80%; 37,50%] p=0,0226	0,17 [0,05; 0,30] p=0,0069	0,14 [-0,04; 0,32] p=0,1280
<i>Sensitivitätsanalysen</i>					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/23 (17,4%)	19,50% [1,60%; 37,30%] p=0,0326	0,18 [0,05; 0,30] p=0,0064	0,13 [-0,05; 0,32] p=0,1533
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	4/21 (19,0%)	17,80% [-1,20%; 36,80%] p=0,0662	0,16 [0,03; 0,29] p=0,0160	0,11 [-0,08; 0,31] p=0,2549
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	1/9 (11,1%)	25,70% [3,40%; 48,10%] p=0,0241	0,25 [0,14; 0,36] p<0,0001	0,23 [-0,06; 0,53] p=0,1188

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

Studie	Amivantamab	Multikomparator ^a	Amivantamab vs. Multikomparator		
	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Behandlungslinien mit Ereignis n/N (%) ^b	Naiv RD [95%-KI] p-Wert ^c	PSM ATT ^d	Multivariable Regression ^e
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	1/8 (12,5%)	24,30% [-0,20%; 48,90%] p=0,0521	0,26 [0,15; 0,36] p<0,0001	0,22 [-0,07; 0,52] p=0,1399
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie					
Chrysalis ^g vs. Gepoolt CRISP/NGM ^h	42/114 (36,8%)	1/8 (12,5%)	24,30% [-0,20%; 48,90%] p=0,0521	0,27 [0,16; 0,38] p<0,0001	0,23 [-0,06; 0,53] p=0,1236
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform in den in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 beschriebenen Zeiträumen.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: RD inklusive 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: RD für das Propensity Score Matching für Average Treatment Effect of the Treated (PSM ATT) aus einem generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion, in das der Propensity Score als Gewichtung (IPW) mit eingeht. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS bzw. CRISP, NGM, Gepoolt CRISP/NGM) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: RD mittels eines generalisierten linearen Modell mit entsprechender Link-Funktion geschätzt, wobei das Modell als erklärende Variablen die Behandlungsgruppe und die identifizierten relevanten Confounder beinhaltet (Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter).</p> <p>f: Response Evaluable Set, alle Behandlungslinien bei denen ein Ansprechen evaluiert werden konnte.</p> <p>g: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>h: Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, INV: berichtet durch Prüfarzte, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, RD: Risk Difference</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Teil 2. Janssen-Cilag GmbH 2022 (150)</p>					

Anhang 4-K: Bewertungsleitfaden Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung

Um die Bewertung der Datenqualität anhand des Rapid Reports zu versorgungsnahen Daten des IQWiG vorzunehmen (9), hat die Janssen-Cilag GmbH einen Bewertungsleitfaden anhand der zur Bewertung heranzuziehenden, relevanten Kriterien des IQWiG erstellt. Dieser wurde in Abgleich mit den zur Verfügung stehenden Daten und in Zusammenarbeit mit den Verantwortlichen des CRISP-Registers sowie der Forschungsplattform NGM beantwortet. In diesem Anhang 4-K wird der Bewertungsleitfaden jeweils für das CRISP-Register und für die Forschungsplattform NGM dargestellt.

CRISP

Die Inhalte zur Bewertung der Datenqualität sind mit der AIO-Studien-gGmbH und der iOMedico AG ausgetauscht worden und wurden auf Grundlage dieser Informationen erstellt.

NGM

Die Inhalte zur Bewertung der Datenqualität sind mit dem Netzwerk Genomische Medizin (NGM) ausgetauscht worden und wurden auf Grundlage dieser Informationen erstellt.

Anhang 4-K Tabelle 4-209: Bewertungsleitfaden Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahе Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung - CRISP

Studie: CRISP^a

A Obligatorische Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität

1. Detaillierte Registerbeschreibung (Zielsetzung, Registerprotokoll)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegt ein öffentlich einsehbarer Projekt Plan vor (142).

2. Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Eine Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern liegt vor.

3. Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegt ein Kodierhandbuch vor.

4. Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Alle Zentren werden initial bei Aufnahme ins Projekt im Umgang mit dem Dokumentationssystem geschult und im Projektverlauf fortwährend bei Fragen zur Dokumentation betreut.

5. Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Im Rahmen des Hauptprojektes liegen klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten vor. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E dokumentiert.

6. SOP-System zur Datenerhebung ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegen iOMEDICO-interne SOPs vor, die Prozesse von der Erstellung des Erfassungssystems über die Datenqualitätskontrolle regeln.

7. Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten (z. B. source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks]) ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es gibt implementierte Vollständigkeits- und Plausibilitätschecks im elektronischen Erfassungssystem und ein zentrales manuelles regelmäßiges Datareview durch das Datamanagement.

8. Documentation trail – Dokumentation der Prozess- und Definitionsänderungen im Register ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Alle Änderungen am Projektplan (Prozesse), bzw. am elektronischen Erfassungssystem (Definitionen) werden über eine Versionskontrolle dokumentiert.

9. Wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

10. Nachhaltige Finanzierung ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Die Finanzierung ist für die geplanten Patientenzahlen und Follow-up Zeiten abgedeckt.

B Allgemeine Kriterien, die regelhaft für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevant sind**1. Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

2. Detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium: Wirkstoff, Dosisänderung, Datumsänderung

Es liegen detaillierte Informationen zu Wirkstoff, Dosisänderung inkl. Datumsangaben in anonymisierter Form vor.

3. Timelines (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

4. Allgemeine Kriterien, die je nach Fragestellung für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung relevant sein können

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegen Daten zu Endpunkten, Confoundern und Baseline-Charakteristika der Patienten vor.

5. Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es werden die Standard-Klassifikationen verwendet.

6. Verwendung valider Standard-Erhebungsinstrumente (Fragebogen, Skalen, Tests)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es werden valide Standard-Erhebungsinstrumente verwendet.

7. Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium

Beispiel: retrospektive Nacherhebung und prospektive Integration von zusätzlichen Confoundern sowie Safety Datenerhebung für Patienten mit NSCLC EGFR Exon-20-ins seit April 2021.

8. Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es ist eine Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen gegeben (z.B. Verknüpfung zweier Datenbanken zur selben Fragestellung mit den gleich definierten Variablen).**C Kriterien, deren Erfüllungsgrad fragestellungsbezogen zu beurteilen ist^b****1. Repräsentativität der Stichprobe / Selektion der Stichprobe** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Die Repräsentativität der Stichprobe ist durch Darstellung der deutschen Versorgungsrealität gegeben.**2. Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs)** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Die Vollständigkeit der Daten ist im jährlichen Interimsbericht dokumentiert.**3. Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

4. Richtigkeit der Daten ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

5. Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Confounder ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Zusätzliche Variablen, die als potenzielle Confounder in Frage kommen, werden innerhalb von CRISP erhoben, sodass eine Confounderanalyse prinzipiell möglich ist.

6. Datenkonsistenz über die Zeit

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Eine Dokumentation der Datenkonsistenz über die Zeit ist gegeben.

a: Die Inhalte zur Bewertung der Datenqualität sind mit der AIO-Studien-gGmbH und der iOMedico AG ausgetauscht worden und wurden auf Grundlage dieser Informationen erstellt.

b: Die genannten Kriterien sind wichtige Kriterien der Datenqualität, jedoch nur fragestellungsbezogen zu beurteilen. Zum einen beziehen sich z. B. „Richtigkeit der Daten“ und „Datenkonsistenz über die Zeit“ nur auf die Daten, die für die jeweilige Fragestellung relevant sind. Zum anderen bezieht sich „Repräsentativität der Stichprobe“ nur auf die für die Fragestellung relevante Population, nicht jedoch auf die gesamte Population des CRISP-Registers.

Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, SOP: Standard Operating Procedure

Anhang 4-K Tabelle 4-210: Bewertungsleitfaden Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung - NGM

Studie: NGM ^a

A Obligatorische Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität

1. Detaillierte Registerbeschreibung (Zielsetzung, Registerprotokoll)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegt ein Ethikvotum und eine Projektbeschreibung (Synopsis) mit Informationen zur Datenbank, den Behandlungszielen und Therapieverläufen vor.

2. Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Eine Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern liegt vor.

3. Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegt ein Kodierhandbuch mit einem abgestimmten Datenplan vor.

4. Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Alle Mitarbeiter sowie Dokumentare werden bei Aufnahme ins Projekt geschult.

5. Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegen klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten vor. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E dokumentiert.

6. SOP-System zur Datenerhebung ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegen NGM-interne SOPs und ein Dokumentationsleitfaden vor.**7. Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten (z. B. source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es gibt implementierte Vollständigkeits- und Plausibilitätschecks sowie ein Peer Report zur Prüfung der Daten.**8. Documentation trail – Dokumentation der Prozess- und Definitionsänderungen im Register** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Alle Änderungen werden im Handbuch und durch interne Reviewer dokumentiert.**9. Wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

NGM ist eine unabhängige Forschungsplattform, die vom Universitätsklinikum Köln gegründet wurde.**10. Nachhaltige Finanzierung** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Die Finanzierung erfolgt projektbezogen, ist langfristig ausgelegt und wird im Rahmen der Diagnostik erstattet.**B Allgemeine Kriterien, die regelhaft für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevant sind****1. Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

2. Detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegen detaillierte Informationen zu Wirkstoff, Dosisänderung inkl. Datumsangaben in anonymisierter Form vor.

3. Timelines (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgt eine aktuelle Patientenerfassung.

4. Allgemeine Kriterien, die je nach Fragestellung für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung relevant sein können

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es liegen Daten zu Endpunkten, Confoundern und Baseline-Charakteristika der Patienten vor.

5. Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es werden die Standard-Klassifikationen verwendet (z.B. ICD-10, histologische Klassifikation nach WHO)

6. Verwendung valider Standard-Erhebungsinstrumente (Fragebogen, Skalen, Tests)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es werden valide Standard-Erhebungsinstrumente verwendet (z.B. NGS-Testung, Datenerfassung)

7. Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Eine Flexibilität und Anpassungsfähigkeit liegen durch die Einbettung der NGM-Registerstudie für die vorliegende Nutzenbewertung zur Identifizierung relevanter Patienten vor.

8. Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Es ist eine Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen gegeben (z.B. Verknüpfung zweier Datenbanken zur selben Fragestellung mit den gleich definierten Variablen).**C Kriterien, deren Erfüllungsgrad fragestellungsbezogen zu beurteilen ist^b****1. Repräsentativität der Stichprobe / Selektion der Stichprobe** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Die Repräsentativität der Stichprobe ist durch Darstellung der deutschen Versorgungsrealität gegeben.**2. Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs)** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Die Vollständigkeit der Daten wird dokumentiert.**3. Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

4. Richtigkeit der Daten ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

5. Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Confounder ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Zusätzliche Variablen, die als potenzielle Confounder in Frage kommen werden innerhalb von NGM erhoben, sodass eine Confounderanalyse prinzipiell möglich ist.

6. Datenkonsistenz über die Zeit

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium:

Eine Dokumentation der Datenkonsistenz über die Zeit ist gegeben.

a: Die Inhalte zur Bewertung der Datenqualität sind mit dem Netzwerk Genomische Medizin (NGM) ausgetauscht worden und wurden auf Grundlage dieser Informationen erstellt.

b: Die genannten Kriterien sind wichtige Kriterien der Datenqualität, jedoch nur fragestellungsbezogen zu beurteilen. Zum einen beziehen sich z. B. „Richtigkeit der Daten“ und „Datenkonsistenz über die Zeit“ nur auf die Daten, die für die jeweilige Fragestellung relevant sind. Zum anderen bezieht sich „Repräsentativität der Stichprobe“ nur auf die für die Fragestellung relevante Population, nicht jedoch auf die gesamte Population der Forschungsplattform NGM.

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, NGS: Next Generation Sequencing, SOP: Standard Operating Procedure