

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 4 A

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit
Plattenepithelhistologie, das unter oder nach
platinbasierter Chemotherapie fortschreitet*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	93
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben.....	94
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben.....	97
4.3.1.3.1.3 Objektive Ansprechrate.....	100
4.3.1.3.1.4 Krankheitskontrollrate.....	102

4.3.1.3.1.5	Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13	104
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	112
4.3.1.3.1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	117
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	120
4.3.1.3.1.9	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	121
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$	123
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	126
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben	128
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zur objektiven Ansprechrates und zur Krankheitskontrollrate	130
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur Symptomatik	132
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ..	149
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen	157
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$	158
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	161
4.3.2	Weitere Unterlagen	164
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	164
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	164
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	165
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	167
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	172
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche	174
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	175
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	176
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	180
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	181
4.3.2.1.3.1	Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT	182
4.3.2.1.3.2	Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT ...	185
4.3.2.1.3.3	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	189
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	190
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	191
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	191
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	192
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	193
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	193
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	193

4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	194
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	194
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	195
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	198
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	209
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	209
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	209
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	210
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	210
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	211
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	212
4.7	Referenzliste.....	213
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		222
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		232
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		236
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		250
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		549
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		570

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib	19
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen.....	28
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib	38
Tabelle 4-4 Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von möglichen Brückenkomparatoren zum indirekten Vergleich von Afatinib mit Docetaxel	41
Tabelle 4-5 Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien zum indirekten Vergleich von Afatinib mit Docetaxel (Docetaxel vs. Brückenkomparator).....	43
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der LUX-Lung 8 Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	94
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-18: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens.....	98
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Objektiven Ansprechrate	101

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-24: Operationalisierung der Krankheitskontrollrate	103
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-27: Operationalisierung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13.....	104
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalysen), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-33: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	113
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-38: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	118
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ...	120
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-43: Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen	122
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	122
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-47: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$	124
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-50: Anzahl der zu erwartenden zufällig signifikanten (falsch positiven) Ergebnisse von Interaktionstests	128
Tabelle 4-51: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben	128
Tabelle 4-52: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 8 Studie	129
Tabelle 4-53: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 8 Studie.....	130
Tabelle 4-54: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate.....	130
Tabelle 4-55: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie LUX-Lung 8	131
Tabelle 4-56: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen).....	132
Tabelle 4-57: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen).....	134

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalysen)	135
Tabelle 4-59: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalysen).....	138
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	140
Tabelle 4-61: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	143
Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13	144
Tabelle 4-63: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13	147
Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen)RCT	150
Tabelle 4-65: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen).....	152
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30	153
Tabelle 4-67: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogens EORTC QLQ-C30.....	155
Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Zeit bis zum ersten Auftreten).....	157
Tabelle 4-69: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppe für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 8 Studie.....	158
Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ (Zeit bis zum ersten Auftreten)	159
Tabelle 4-71: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$	160
Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche	166
Tabelle 4-73: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche.....	166

Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche	173
Tabelle 4-75: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche	175
Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche	177
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche	178
Tabelle 4-78: Charakterisierung der TAILOR-Studienpopulation – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche (ITT-Population).....	179
Tabelle 4-79: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	182
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	183
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche.....	183
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche	184
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben	185
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	186
Tabelle 4-87: Operationalisierung progressionsfreies Überleben.....	186
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche	187
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zum Endpunkt progressionsfreies Überleben	189
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	191
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	191
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	192
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	196
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	209

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LUX-Lung 8	549
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TAILOR.....	561
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die LUX-Lung 8 Studie.....	571
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die TAILOR Studie	583

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben.....	97
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS (OS-Datenschnitt).....	100
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach geeigneten Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel.....	169
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der ZVT Docetaxel zum Brückenkomparator Erlotinib.....	171
Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Afatinib mit Docetaxel.....	183
Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Afatinib mit Docetaxel.....	186
Abbildung 4-8: Patientenfluss in der LUX-Lung 8 Studie (OS-Datenschnitt)	560
Abbildung 4-9: Patientenfluss in der TAILOR Studie.....	569

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BI	Boehringer Ingelheim
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLG	EORTC Quality of Life Group (Studiengruppe für Lebensqualität)
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	European Quality of Life
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Independent Radiologic Review (unabhängige, radiologische Beurteilung)
ITT	Intention-to-Treat
IXRS	Interactive Voice/Web Response System (interaktives Sprach-/Webdialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PICO	Patient, Intervention, Comparison (Vergleichsintervention), Outcome (Zielgröße)
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PT	Preferred Terms
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAILOR	Tarceva Italian Lung Optimization tRial

TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
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.

Einleitung

In der Therapie des Plattenepithelkarzinoms gab es in der letzten Dekade kaum therapeutische Fortschritte. Docetaxel und Erlotinib sind zugelassene Therapieoptionen mit vergleichbarer klinischer Aktivität in Bezug auf progressionsfreies und Gesamtüberleben. Mit Nivolumab steht seit Juli 2015 eine im Anwendungsgebiet zugelassene (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016) und vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016) Therapieoption zur Verfügung. Zudem erfolgte kürzlich die Zulassung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel basierend auf Daten der Phase-III-Studie REVEL, die jedoch in der Subpopulation der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom kein signifikant verlängertes OS im Vergleich zu Docetaxel erreichte.

Die in der Zweitlinien-Behandlung des NSCLC mit Plattenepithelhistologie zugelassenen Therapieoptionen Docetaxel, Nivolumab und Ramucirumab+Docetaxel werden intravenös verabreicht. Als orale zielgerichtete Therapie steht in dieser Therapiesituation bislang allein Erlotinib (EGFR-TKI) als Behandlungsoption zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.1.2 Modul 3A).

Mit Afatinib (Giotrif[®]) – als erstem zugelassenen irreversiblen ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familienblocker – steht bisher für Patienten mit aktivierenden EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor [epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor])-Mutationen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]) ein neuartiges und spezifisches Therapieprinzip zur Verfügung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013). Dieses Therapieprinzip wurde auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, erweitert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a), worauf sich die vorliegende Nutzenbewertung bezieht. Afatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der irreversibel an seine Zielstrukturen bindet und auf diese Weise alle aktiven Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie (EGFR, ErbB2 und ErbB4) direkt und ErbB3 indirekt blockiert. Hierdurch wird die intrazelluläre Signalweiterleitung, die das Tumorwachstum fördert, unterbunden. Auch beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gehören Veränderungen der ErbB-Rezeptoren zu den häufigsten molekularen Aberrationen. Die Inhibition der ErbB vermittelten Signaltransduktion stellt daher auch für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms einen wichtigen Therapieansatz dar.

Die Überlebensdaten aus der LUX-Lung 8 Studie zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge signifikant von der Therapie mit Afatinib im Vergleich zu Erlotinib profitieren (Soria et al., 2015; Goss und Spaans, 2016). Diese klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde zusammen mit einer Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate [DCR]), schwerwiegende Symptomatik und HRQoL bei gut kontrollierbaren

Nebenwirkungen erreicht. Daher steht mit Afatinib im Vergleich zu Erlotinib eine wirksamere orale TKI-Option mit einem breiteren Wirkmechanismus zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, im Vergleich zu den gewählten Vergleichstherapien.

Nach Auffassung von Boehringer Ingelheim (BI) sind Erlotinib und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zu berücksichtigen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte für dieses Anwendungsgebiet Docetaxel oder für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist¹, Best Supportive Care (BSC)² als ZVT fest (siehe Abschnitt 3.1.1 Modul 3A) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c).

Aus Sicht von BI sind im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 Erlotinib und Docetaxel zweckmäßige Vergleichstherapien. Die Basis für diese Position sind die Kriterien der VerFO des G-BA (§ 6 Abs. 1 AM-NutzenV, Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)) und die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden, klinischen Leitlinien-Empfehlungen (Alberta Health Services, 2013; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015b; Griesinger et al., 2016) und das wissenschaftliche Verständnis, dass die Inhibition der ErbB vermittelten Signaltransduktion für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms ein wichtige Rolle spielt (Goss und Spaans, 2016).

Mit Nivolumab steht zudem eine im Anwendungsgebiet zugelassene (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016), durch Leitlinien empfohlene (Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016) sowie vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016) Therapieoption zur Verfügung, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT gemäß den Kriterien der VerFO des G-BA (Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3) berücksichtigt werden muss.

¹ Der G-BA sieht BSC für solche Patienten als ZVT an, bei denen Docetaxel kontraindiziert ist. Dabei handele es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c).

² Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für die Bewertung des Zusatznutzens folgende Fragestellungen:

Fragestellung 1

Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib als Monotherapie im Vergleich zu Erlotinib oder Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

Der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Erlotinib wird anhand der LUX-Lung 8 Studie dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c), die Afatinib mit Erlotinib in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie direkt vergleicht.

Zur Abschätzung des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel wird ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Erlotinib durchgeführt, da dieser die beste verfügbare Evidenz darstellt. Aus methodischer Sicht ist die dabei verwendete TAILOR (Tarceva Italian Lung Optimization tRial)-Studie (Garassino et al., 2013a) jedoch nur eingeschränkt geeignet (siehe Abschnitt 4.2.1), weshalb der berechnete indirekte Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Fragestellung 2

Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib als Monotherapie im Vergleich zu BSC zur Behandlung von Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation liegen keine Studien vor. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist (siehe Abschnitt 4.4.2) (Hoffknecht et al., 2015).

Datenquellen

Fragestellung 1

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Erlotinib basieren auf einem direkten Vergleich im Rahmen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (Randomized Controlled Trial [RCT]), LUX-Lung 8, die von BI durchgeführt wurde (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c).

Bei der LUX-Lung 8 Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Afatinib-Monotherapie mit

einer Erlotinib-Monotherapie als Zweitlinien-Therapie von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge (Tabelle 4-10). Die multinationale, multizentrische LUX-Lung 8 Studie wurde an 195 Zentren in 23 Ländern (Asien, Europa, Nord- und Südamerika) durchgeführt. Das Protokoll einschließlich aller Amendments und der Vergleichsarm Erlotinib der Studie wurden von insgesamt 115 unabhängigen Ethikkommissionen und den entsprechenden Länderbehörden weltweit genehmigt und zustimmend bewertet (einschließlich aller deutschen Ethikkommissionen und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]).

Für die LUX-Lung 8 Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Der PFS-Datenschnitt (Primäranalyse PFS [Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014) und der OS [Overall Survival (Gesamtüberleben)]-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c), welcher die Datenbasis für die Analysen des OS ist. Alle Analysen in der vorliegenden Nutzenwertung werden auf Basis des OS-Datenschnittes durchgeführt. Für das PFS werden zusätzlich die Analysen auf Basis des PFS-Datenschnittes gezeigt.

Die Daten zur Abschätzung des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Docetaxel basieren auf einem indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Erlotinib. Hierfür wurden auf der Seite von Afatinib die Studie LUX-Lung 8 und auf der Seite von Docetaxel die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie TAILOR (Garassino et al., 2013a) herangezogen.

Die TAILOR Studie ist eine multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Erlotinib gegenüber Docetaxel in Chemotherapie-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC (Wildtyp-EGFR) in der Zweitlinien-Therapie verglich. Anders als in der LUX-Lung 8 Studie, welche ausschließlich Patienten mit Plattenepithelhistologie einschloss, wiesen in der TAILOR Studie nur 54 Patienten (24,7%) diesen histologischen Subtyp auf. Subgruppenergebnisse nach Histologie lagen für die Endpunkte OS und PFS vor, jedoch nicht für weitere für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte (Garassino et al., 2013a).

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design und ihrer Patientenpopulation hinreichend homogen sind. Die Dosierung von Docetaxel folgt laut Studiendesign der TAILOR Studie nicht einheitlich der deutschen Fachinformation. Zudem entspricht nur die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet. Für diese Subgruppe sind keine Daten zur Patientencharakteristika zugänglich, weshalb eine hinreichende Homogenität zwischen den Studien nicht überprüft werden kann. Jegliche Interpretation des indirekten Vergleichs ist daher und auf Grund der geringen Zahl von Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der TAILOR Studie limitiert.

Da der indirekte Vergleich allerdings für den Vergleich von Afatinib mit Docetaxel die beste verfügbare Evidenz darstellt, werden im Abschnitt 4.3.2.1.3 die berechenbaren Ergebnisse gezeigt, jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Fragestellung 2

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib gegenüber BSC liegen keine Daten vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektionskriterien grenzen die für die Nutzenbewertung relevanten Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib.</p>
E2	Intervention	<p>Einsatz des Wirkstoffes Afatinib gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmal täglich 40 mg mit toleranzadaptierter Dosisanpassung auf maximal 50 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen empfohlen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen). <p><u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus von Afatinib</p>
E3	Vergleichstherapie	<p><i>Fragestellung 1:</i> Docetaxel gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle drei Wochen als einstündige Infusion (75 mg/m²). Eine Dosisreduktion ist empfohlen beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen (60 mg/m²). <p><u>Begründung:</u> Gemäß G-BA Beratung zur ZVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c)</p> <p><u>oder</u></p>

		<p>Erlotinib gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmal täglich 150 mg. Eine Dosisreduktion in 50 mg Schritten ist bei Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen möglich. <p><u>Begründung:</u> Neben Docetaxel ist auch das im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene Erlotinib zu berücksichtigen. Die Basis für diese Position sind die Kriterien der VerFO des G-BA (§ 6 Abs. 1 AM-NutzenV, Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)) und die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden, klinischen Leitlinien-Empfehlungen (Alberta Health Services, 2013; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015b; Griesinger et al., 2016) und das wissenschaftliche Verständnis, dass die Inhibition der ErbB vermittelten Signaltransduktion für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms ein wichtige Rolle spielt (Goss und Spaans, 2016).</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> BSC</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß G-BA Beratung zur ZVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c)</p>
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität/Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ ORR ○ DCR ○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • HRQoL • UE <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der</p>

		Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der ZVT erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010).
E5	Studientyp	RCT <u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Außerhalb der Zulassung	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets <u>Begründung:</u> „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen [...] wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)
A2	Präklinische Studien	Präklinische <i>in-vitro</i> - und <i>in-vivo</i> -Studien <u>Begründung:</u> „Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)
A3	Sekundärliteratur	z. B. Reviews, Kommentare

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; UE: Unerwünschtes Ereignis; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Da keine RCT für einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel vorhanden ist (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), wurden zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) für einen indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel über einen Brückenkomparator formuliert.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT (LUX-Lung 8 und TAILOR) wurden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Verzerrungsaspekte wurden für RCT endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert.

Ein indirekter Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel wurde berechnet. Jedoch wurde die Homogenität der verfügbaren Studien anhand des PICO (Patient [Zielpopulation], Intervention, Comparison [Vergleichsintervention], Outcome [Zielgröße])-Schemas (da Costa Santos et al., 2007) als nicht ausreichend angesehen. Daher wird aus methodischen Gründen der indirekte Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Afatinib wurde mit der Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency [EMA]) bestätigt. Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet. Dieser basiert auf der Zulassungsstudie LUX-Lung 8, die Afatinib mit Erlotinib direkt verglich. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Vergleichsstudie, sodass die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogene Evidenz der höchsten Evidenzstufe entspricht (Evidenzstufe Ib). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die LUX-Lung 8 Studie als niedrig eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes waren 77,1% der Patienten im Afatinib-Arm und 81,9% der Patienten im Erlotinib-Arm verstorben. Das OS der Patienten war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0077$). Das Sterberisiko für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,81 [0,69; 0,95]). Das mediane OS war um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate verlängert. Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Erlotinib (36,4% versus 28,2%; $p=0,0155$). Gleiches galt für die Überlebensrate nach 18 Monaten (22,0% versus 14,4%; $p=0,0132$).

Dies wird durch einen zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel bestätigt, der einen numerischen Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Afatinib zeigt (HR [95% KI]: 0,90 [0,48; 1,69]). Unter Exponentialverteilungsannahme entspricht dies einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,8 Monate.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das PFS aus unabhängiger radiologischer Beurteilung war der primäre Endpunkt der LUX-Lung 8 Studie. Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS war das PFS unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0427$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Progression oder Tod) für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 18% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99]). Das mediane PFS war um 0,5 Monate von 1,9 auf 2,4 Monate verlängert.

Dieses Resultat wird durch das Ergebnis der PFS-Analyse zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes bestätigt. Auch hier war das PFS unter Afatinib signifikant länger als unter Erlotinib ($p=0,0103$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses verringerte sich um 19% (HR [95%-KI] von 0,81 [0,69; 0,96]). Das mediane PFS war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Objektive Ansprechrates

Die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate [ORR]) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Afatinib-Therapie und der Erlotinib-Therapie ($p=0,0506$). In der Afatinib-Gruppe wiesen 5,5% und in der Erlotinib-Gruppe 2,8% der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 2,00 [0,98; 4,05] / Odds Ratio [OR] [95%-KI]: 2,07 [0,98; 4,34] / Risikodifferenz [RD] [95%-KI]: 0,03 [-0,00; 0,06]).

Krankheitskontrollrate

Bezüglich der DCR konnte eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Afatinib-Therapie im Vergleich zur Erlotinib-Therapie ($p=0,0019$) gezeigt werden. In der Afatinib-Gruppe wiesen 50,5% und in der Erlotinib-Gruppe 39,5% der Patienten eine Krankheitskontrolle auf. Das RR [95%-KI] lag bei 1,28 [1,09; 1,49], das OR [95%-KI] bei 1,56 [1,18; 2,07] und die RD [95%-KI] betrug 0,11 [0,04; 0,18] zugunsten der Afatinib-Therapie.

Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

Für die Erfassung der Symptomatik kamen in der LUX-Lung 8 Studie die Fragebögen QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30) und QLQ-LC13 (Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Studiengruppe für Lebensqualität (Quality of Life Group [QLG]) zum Einsatz, und für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life [HRQoL]) der Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie der Fragebogen EQ-5D (EuroQoL-5 Dimensions) der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL (European Quality of Life). Um die Antworten der Patienten nicht zu beeinflussen, wurden alle Fragebögen in der LUX-Lung 8 Studie von den Patienten vor dem Arztkontakt und bevor sie neue Informationen zu ihrem Krankheitsstatus erhielten, ausgefüllt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c). So wurde insbesondere sichergestellt, dass die Patienten nicht durch externe Faktoren, wie z. B. durch Kenntnis ihres radiologischen Befunds, in ihren Angaben zur HRQoL beeinflusst wurden.

Die Compliance-Raten für das Ausfüllen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und die EQ-5D-Befragung waren während der Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen hoch (>80% in beiden Behandlungsarmen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c).

Durch die Analyse der Fragebogendaten, hinsichtlich des Erreichens einer Verbesserung und hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung, können aus der LUX-Lung 8 Studie sowohl klinisch relevante Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Symptomatik identifiziert werden.

Tumorbedingte Symptome

Als tumorbedingte Symptome werden Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Bluthusten und Husten angesehen.

Die Responderanalysen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 beschreiben den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik. In der LUX-Lung 8 Studie liegt für kein tumorbedingtes Symptom ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung ergaben sich für folgende Symptome (gemäß Fragebogen) signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen:

Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13)

Für das Symptom Dyspnoe war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0078$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 21% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13)

Für das Symptom Brustschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0431$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,9 Monate von 3,8 auf 4,7 Monate verlängert.

Therapieassoziierte Symptome

Therapieassoziierte Symptome sind Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden.

Die Responderanalysen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 beschreiben den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik. In der LUX-Lung 8 Studie liegt für kein therapieassoziiertes Symptom ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung ergaben sich für folgende Symptome (gemäß Fragebogen) signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen:

Diarrhö (EORTC QLQ-LC30)

Für das Symptom Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 81% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,81 [1,52; 2,15]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,0 Monate von 2,0 auf 1,0 Monate verkürzt.

Verstopfung (EORTC QLQ-LC30)

Für das Symptom Verstopfung war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0119$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 24% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 2,0 Monate von 4,2 auf 6,2 Monate verlängert.

Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13)

Für das Symptom Mundschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p < 0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 59% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,93]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,6 Monate von 3,5 auf 1,9 Monate verkürzt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Responderanalysen für die HRQoL aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Tabelle 4-35 beschreiben den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der HRQoL. In der LUX-Lung 8 Studie ergab sich für keine Lebensqualitätsskala ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung für die HRQoL aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Tabelle 4-36 ergaben für keine Lebensqualitätsskala einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur HRQoL auf Basis des EQ-5D UK Utility Scores zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib ($p = 0,0011$). Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war im Afatinib-Arm um 0,045 höher als im Erlotinib-Arm (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: 0,045 [0,018; 0,072]).

Die Analysen der EQ-VAS ergaben ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil ($p = 0,0030$) zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib. Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war dabei im Afatinib-Arm um 2,3 höher als im Erlotinib-Arm (MWD [95%-KI]: 2,3 [0,8; 3,8]).

Unerwünschte Ereignisse

In der LUX-Lung 8 Studie war die mediane (mittlere) Behandlungszeit zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes im Afatinib-Arm 65 (120,8) Tage und im Erlotinib-Arm 58 (97,2) Tage. Die Afatinib- und Erlotinib-Behandlung erfolgte entweder bis zur Krankheitsprogression oder bis zur nicht tolerierbaren Unverträglichkeit. Im Afatinib-Arm ist durch die Verlängerung der Therapiedauer (aufgrund der Verlängerung der Zeit bis zur Progression) die Beobachtungszeit relativ erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet wird, ist dadurch größer, d. h. die Betrachtung der naiven Anteile der Patienten mit UE ist zuungunsten von Afatinib verzerrt.

Um die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen, wird für den Vergleich der UE die Operationalisierung „Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE“ (Überlebenszeitanalysen) für die Bewertung des Zusatznutzens dargestellt.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

UE (Preferred Terms [PT]) mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Für das UE Progression einer malignen Neoplasie (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das UE Dyspnoe (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zum ersten Auftreten unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0260$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,93]).

Für das UE Hautausschlag (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0179$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,56 [0,34; 0,91]).

Für das UE Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 3,29 [1,77; 6,14]).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2 fasst die signifikanten Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten der LUX-Lung 8 Studie zusammen und leitet für diese Endpunkte das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Erlotinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Erlotinib	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077; Medianes Überleben (Monate): 7,9 vs. 6,8	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,81 [0,69; 0,96]; p=0,0103; Medianes PFS (Monate): 2,6 vs. 1,9	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer verlängerten Zeit ohne Tumorprogression oder Tod	gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Krankheitskontrollrate (DCR)	RR ^c : 1,28 [1,09; 1,49]; p=0,0019; 50,5% vs. 39,5%	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verbesserung der Krankheitskontrolle	gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik (schwerwiegend)			
Dyspnoe (Symptomatik)	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,0078 Median (Monate): 2,6 vs. 1,9	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung eines schwerwiegenden Symptoms	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Dyspnoe (UE) ^d	<u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR (PT): 0,52 [0,29; 0,93]; p=0,0260 Median (Monate): NE vs. NE	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	

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

Endpunkt ^a	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Erlotinib	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Schmerzen (Brust)	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,81 [0,65; 1,00]; p=0,0431 Median (Monate): 4,7 vs. 3,8	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung eines schwerwiegenden Symptoms	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Symptomatik (weitere)			
Diarrhö (Symptomatik)	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 1,81 [1,52; 2,15]; p<0,0001 Median (Monate): 1,0 vs. 2,0	Signifikant kürzere Zeit bis zur Verschlechterung eines nicht schwerwiegenden Symptoms	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Diarrhö (UE) ^d	<u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR (PT): 3,29 [1,77; 6,14]; p<0,0001 Median (Monate): NE vs. NE	Signifikant kürzere Zeit bis zur Verschlechterung eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	
Verstopfung	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,76 [0,61; 0,94]; p=0,0119 Median (Monate): 6,2 vs. 4,2	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung eines nicht schwerwiegenden Symptoms	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Mundschmerzen	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 1,59 [1,32; 1,93]; p<0,0001 Median (Monate): 1,9 vs. 3,5	Signifikant kürzere Zeit bis zur Verschlechterung eines nicht schwerwiegenden Symptoms	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

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

Endpunkt ^a	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Erlotinib	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EQ-5D, UK Utility	Mittelwertdifferenz: 0,045 [0,018; 0,072]; p=0,0011	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
EQ-VAS	Mittelwertdifferenz: 2,3 [0,8; 3,8]; p=0,0030	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität	gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse			
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$^d			
Hautausschlag (PT)	<u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR: 0,56 [0,34; 0,91]; p=0,0179 Median (Monate): NE vs. NE	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<p>Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an. Eine Mittelwertdifferenz >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p> <p>^a Die Bewertung aller Endpunkte erfolgt auf Basis des OS-Datenschnittes. Für das PFS werden zusätzlich die Analysen auf Basis des PFS-Datenschnittes gezeigt.</p> <p>^b Angabe der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>^c Für den Endpunkt DCR werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zusätzlich zum Effektmaß RR die Effektmaße OR und RD präsentiert.</p> <p>^d Der Zusatznutzen für Dyspnoe und Diarrhö wird auf Basis der Erhebungsformen Symptomatik und UE bewertet. Daher sind die Effektschätzer für Symptomatik und UE gemeinsam (unter der Kategorie Symptomatik) aufgeführt.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analogue Scale; NE: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RD: Risikodifferenz;</p>			

Gesamtfazit

Aus Tabelle 4-2 geht hervor, dass die Behandlung mit Afatinib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, eine das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten verlängernde und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt.

Die Daten der LUX-Lung 8 Studie zum wichtigsten sekundären Endpunkt OS zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib im Anwendungsgebiet. Mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu Versterben (HR [95% KI]: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077) und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,1 Monate auf 7,9 Monate ist mit Afatinib als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge ein relevanter Fortschritt in dieser Therapiesituation erreicht worden.

Dies wird durch einen zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel bestätigt, der einen numerischen Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Afatinib zeigt (HR [95% KI]: 0,90 [0,48; 1,69]).

Gegenüber Erlotinib zeigt die Behandlung mit Afatinib eine Verbesserung schwerwiegender klinischer Symptome wie Atemnot und Brustschmerzen.

Mit Afatinib steht somit eine wirksamere orale EGFR-TKI-Option im Vergleich zu Erlotinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verfügung.

Aus der klinisch relevanten Verlängerung des OS, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, DCR, schwerwiegende Symptomatik und HRQoL bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Afatinib gegenüber Erlotinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist. Deshalb geht BI in dieser Population von einem Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber BSC aus.

4.2 Methodik

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

Dieser Abschnitt beschreibt die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Afatinib. Ziel dieses Frühbewertungsdossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter

Chemotherapie fortschreitet, gegenüber den gewählten Vergleichstherapien.

Nach Auffassung von BI sind Erlotinib und Docetaxel als ZVT im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zu berücksichtigen.

Der G BA legte für dieses Anwendungsgebiet Docetaxel oder für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, BSC als ZVT fest.

Aus Sicht von BI, basierend auf den Kriterien der Verfo des G-BA und der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden, klinischen Leitlinien-Empfehlungen und dem wissenschaftlichen Verständnis, dass die Inhibition der ErbB vermittelten Signaltransduktion für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms ein wichtige Rolle spielt, ist Erlotinib ebenfalls als Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Folgende Vergleichstherapien wurden daher im vorliegenden Dossier verwendet:

1. Fragestellung 1 – Patienten mit ECOG-PS 0-1 im Anwendungsgebiet: Erlotinib oder Docetaxel
2. Fragestellung 2 – Patienten mit ECOG PS 2-4 im Anwendungsgebiet: BSC

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Hinblick auf Mortalität, Morbidität/Symptomatik (tumorbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis von RCT ohne Begrenzung der Studiendauer.

Bibliografische Literaturrecherchen wurden entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Gleiches gilt für die Suche in Studienregistern.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Erlotinib liegt eine RCT vor, die Afatinib mit Erlotinib direkt vergleicht (LUX-Lung 8). Eine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Docetaxel konnte nicht identifiziert werden. Daher wurde zusätzlich nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht und nach Selektion die TAILOR Studie herangezogen.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden anhand der CONSORT-Kriterien beschrieben. Die Studienpopulationen wurden hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren beschrieben.

Mögliche Verzerrungsaspekte wurden entsprechend der Dossiervorlage für RCT endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design und ihrer Patientenpopulation hinreichend homogen sind. Da diese Bedingungen nicht hinreichend erfüllt sind, wurden aus dem indirekten Vergleich keine Aussagen zum Zusatznutzen

abgeleitet. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib wurden anhand der LUX-Lung 8 Studie endpunktspezifisch bewertet. Aufgrund des Vorliegens einer RCT (Evidenzlevel Ib) lassen sich prinzipiell Hinweise ableiten.

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, im Vergleich zu den gewählten Vergleichstherapien.

Aus Sicht von BI sind im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 Erlotinib und Docetaxel zweckmäßige Vergleichstherapien. Die Basis für diese Position sind die Kriterien der VerFO des G-BA (§ 6 Abs. 1 AM-NutzenV, Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)) und die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden, klinischen Leitlinien-Empfehlungen (Alberta Health Services, 2013; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015b; Griesinger et al., 2016) und das wissenschaftliche Verständnis, dass die Inhibition der

ErbB vermittelten Signaltransduktion für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms ein wichtige Rolle spielt (Goss und Spaans, 2016).

Der G-BA legte für dieses Anwendungsgebiet Docetaxel oder für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist³, BSC⁴ als ZVT fest (siehe Abschnitt 3.1.1 Modul 3A) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c).

Mit Nivolumab steht zudem eine im Anwendungsgebiet zugelassene (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016), durch Leitlinien empfohlene (Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016) sowie vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016) Therapieoption zur Verfügung, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT gemäß den Kriterien der Verfo des G-BA (Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3) berücksichtigt werden muss.

Somit ergeben sich für das vorliegende Dossier folgende Fragestellungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet:

1. Vergleich zu Erlotinib oder Docetaxel (ECOG-PS 0-1)

Zur Abschätzung des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel liegt keine direkte vergleichende Studie vor. Daher wird gegenüber Docetaxel ein indirekter Vergleich durchgeführt. Dieser Vergleich über den Brückenkomparator Erlotinib basiert auf der TAILOR Studie (Garassino et al., 2013a). Ergebnisse auf Basis dieser Studie sind zur Abschätzung des Zusatznutzens nach Ansicht von BI aus methodischen Gründen nicht geeignet. Zum einen entsprach die Dosierung von Docetaxel in der TAILOR Studie nicht einheitlich der deutschen Fachinformation. Laut deutscher Fachinformation beträgt die Dosis von Docetaxel 75 mg/m² alle 21 Tage (Aventis Pharma S.A., 2015). Das Design der TAILOR Studie erlaubte allerdings auch eine Dosis von 35 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage. Zum anderen wiesen lediglich 54 Patienten (23 im Docetaxel-Arm und 31 im Erlotinib-Arm) einen Tumor mit Plattenepithelhistologie auf. Daher sind Analysen auf Basis der gesamten Population nicht aussagekräftig. Für die Subpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind keine Daten zur Patientencharakteristika zugänglich. Daher sind Ergebnisse auf Basis dieser Subpopulation aus methodischer Sicht nicht geeignet, um valide Aussagen über die Überlegenheit einer Therapie in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu machen. Jegliche Analysen sind durch die geringen Patientenzahlen mit einer sehr großen Varianz und daher mit großer Unsicherheit behaftet. Da die Studie jedoch die bestverfügbare Evidenz darstellt, wurde aus Vollständigkeitsgründen der indirekte Vergleich berechnet, dieser jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Erlotinib wird anhand der LUX-Lung 8 Studie dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,

³ Der G-BA sieht BSC für solche Patienten als ZVT an, bei denen Docetaxel kontraindiziert ist. Dabei handele es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c).

⁴ Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c), die Afatinib mit Erlotinib in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie direkt vergleicht.

2. Vergleich zu BSC (ECOG-PS 2-4)

Zur Beurteilung des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation liegen keine Studien vor. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist (siehe Abschnitt 4.4.2) (Hoffknecht et al., 2015).

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Hinblick auf Mortalität, Morbidität/Symptomatik (tumorbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis von RCT ohne Begrenzung der Studiendauer.

Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung relevanten Studien wurden anhand der folgenden Kriterien selektiert:

Patientenpopulation

Gemäß vorliegendem, neuen Anwendungsgebiet von Afatinib sind für die Nutzenbewertung Studien zu berücksichtigen, die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, einschließen.

Für die einzelnen Fragestellungen waren hinsichtlich der Studienpopulation zusätzlich folgende Kriterien zu erfüllen:

1. *Fragestellung 1:* Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (ECOG-PS 0-1)
2. *Fragestellung 2:* Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2-4)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Afatinib. In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, in denen die Einnahme von Afatinib gemäß Fachinformation erfolgte.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 1 x täglich 40 mg *per os*. Weiterhin ist der Fachinformation zu entnehmen, dass bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag in den ersten drei Wochen gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad >1), eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg/Tag in Betracht gezogen werden kann. Nach einer Dosisreduktion (beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen wie z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a).

Vergleichsintervention

Am 29.07.2015 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zu Afatinib (Giotrif[®]) (Beratungsanforderung 2015-B-076) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c).

In diesem Gespräch, legte der G-BA Docetaxel als ZVT fest. Zusätzlich wurde für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht geeignet ist, als ZVT eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c).

Nach Auffassung von BI sind Erlotinib und Docetaxel als ZVT gemäß den Kriterien aus Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3 der VerfO des G-BA im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 3.1.2 Modul 3A).

Folgende Vergleichstherapien werden daher im Dossier verwendet:

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (ECOG-PS 0-1):

- Erlotinib oder Docetaxel

Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2-4):

- BSC

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die herangezogene(n) Vergleichstherapie(n) müssen in den Studien zulassungskonform verabreicht worden sein.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der ZVT erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die mindestens einen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersuchen:

- Mortalität
 - OS
- Morbidität/Symptomatik
 - PFS
 - ORR
 - DCR
 - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
- HRQoL
- UE

Eine ausführliche Begründung für die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Somit werden für diese Nutzenbewertung nur RCT berücksichtigt.

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte und Vollpublikationen berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard genügen. Darüber hinaus konnten auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorlag.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorlagen. Diese Publikationstypen wurden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Außerhalb der Zulassung

Falls die Anwendung des Wirkstoffs in den zu betrachtenden Studien außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets erfolgte, wurden diese ausgeschlossen.

Präklinische Studien

Präklinische *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien wurden nicht betrachtet und ausgeschlossen.

Sekundärliteratur

In dieser Nutzenbewertung wurden Sekundärpublikationen wie z. B. Reviewartikel oder Kommentare ausgeschlossen.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib.</p>
E2	Intervention	<p>Einsatz des Wirkstoffes Afatinib gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> einmal täglich 40 mg mit toleranzadaptierter Dosisanpassung auf maximal 50 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist vorgesehen beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen). <p><u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus von Afatinib</p>
E3	Vergleichstherapie	<p><i>Fragestellung 1:</i></p> <p>Docetaxel gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> alle drei Wochen als einstündige Infusion (75 mg/m^2). Eine Dosisreduktion ist empfohlen beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen (60 mg/m^2). <p><u>Begründung:</u> Gemäß G-BA Beratung zur ZVT</p>

		<p>(Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c)</p> <p><u>oder</u></p> <p>Erlotinib gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmal täglich 150 mg. Eine Dosisreduktion in 50 mg Schritten ist bei Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen möglich. <p><u>Begründung:</u> Neben Docetaxel ist auch das im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene Erlotinib zu berücksichtigen. Die Basis für diese Position sind die Kriterien der VerFO des G-BA (§ 6 Abs. 1 AM-NutzenV, Kap. 5 § 6 Abs. 2 und 3 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)) und die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden, klinischen Leitlinien-Empfehlungen (Alberta Health Services, 2013; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015b; Griesinger et al., 2016) und das wissenschaftliche Verständnis, dass die Inhibition der ErbB vermittelten Signaltransduktion für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms ein wichtige Rolle spielt (Goss und Spaans, 2016).</p> <p><i>Fragestellung 2:</i></p> <p>BSC</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß G-BA Beratung zur ZVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c)</p>
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität/Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ ORR ○ DCR ○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • HRQoL • UE <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV</p>

		besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der ZVT erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010).
E5	Studientyp	RCT <u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Außerhalb der Zulassung	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets <u>Begründung:</u> „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen [...] wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)
A2	Präklinische Studien	Präklinische <i>in-vitro</i> - und <i>in-vivo</i> -Studien <u>Begründung:</u> „Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)
A3	Sekundärliteratur	z. B. Reviews, Kommentare

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; UE: Unerwünschtes Ereignis; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Da keine RCT für einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel vorhanden ist (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), wurden zusätzlich folgende Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 für einen indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel über einen Brückenkompator formuliert.

Tabelle 4-4 Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von möglichen Brückenkompatoren zum indirekten Vergleich von Afatinib mit Docetaxel

Einschlusskriterien		
E1	Population	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib.</p>
E2	Intervention	<p>Einsatz des Wirkstoffes Afatinib gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmal täglich 40 mg mit toleranzadaptierter Dosisanpassung auf maximal 50 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist vorgesehen beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen). <p><u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus von Afatinib</p>
E3	Vergleichstherapie	<p>Alle anderen Vergleichstherapien, die nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie in Frage kommen</p>
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität/Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ ORR ○ DCR ○ Tumorbedingte und therapieassoziierte

		<p>Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL • UE <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der ZVT erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010).</p>
E5	Studientyp	<p>RCT</p> <p><u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)).</p>
E6	Publikationstyp	<p>Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann die Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Außerhalb der Zulassung	<p>Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets</p> <p><u>Begründung:</u> „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen [...] wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)</p>
A2	Präklinische Studien	<p>Präklinische <i>in-vitro</i>- und <i>in-vivo</i>-Studien</p> <p><u>Begründung:</u> „Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und</p>

		durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)
A3	Sekundärliteratur	z. B. Reviews, Kommentare
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; UE: Unerwünschtes Ereignis; Verfo: Verfahrensordnung		

Tabelle 4-5 Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien zum indirekten Vergleich von Afatinib mit Docetaxel (Docetaxel vs. Brückenkomparator)

Einschlusskriterien		
E1	Population	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib.</p>
E2	Intervention	<p>Docetaxel gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle drei Wochen als einstündige Infusion (75 mg/m²). Eine Dosisreduktion ist vorgesehen beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen (60 mg/m²) <p><u>Begründung:</u> Gemäß G-BA Beratung zur ZVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c)</p>
E3	Vergleichstherapie (Brückenkomparator)	Brückenkomparator - Alle in der Suche gemäß Tabelle 4-4 identifizierten Vergleichstherapien
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität/Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ ORR ○ DCR

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • HRQoL • UE <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der ZVT erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010).</p>
E5	Studientyp	<p>RCT</p> <p><u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)).</p>
E6	Publikationstyp	<p>Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann die Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Außerhalb der Zulassung	<p>Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets</p> <p><u>Begründung:</u> „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen [...] wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)</p>
A2	Präklinische Studien	Präklinische <i>in-vitro</i> - und <i>in-vivo</i> -Studien

		Begründung: „Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)
A3	Sekundärliteratur	z. B. Reviews, Kommentare
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; UE: Unerwünschtes Ereignis; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche war es, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib im Anwendungsgebiet zu identifizieren, die einen Vergleich von Afatinib zu einer zulässigen Vergleichstherapie erlauben.

Gesucht wurde zunächst nach RCT, die einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber Erlotinib oder Docetaxel beinhalten. Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), wurde zusätzlich nach RCT mit einem Vergleich von Afatinib zu anderen Kontrollgruppen gesucht, um diese für einen indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Erlotinib oder Docetaxel über einen Brückenkomparator berücksichtigen zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily, MEDLINE(R) and OLDMEDLINE(R) <1946 to Present>, Embase Classic+Embase <1947 to 2016 February 29>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials. Der Informationsstand bezieht sich auf den 01.03.2016. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt. Spracheinschränkungen wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wurde eine

Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund

Analog zur systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde auch in den Studienregistern zunächst nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich von Afatinib zu Erlotinib oder Docetaxel beinhalten. Konnte eine direkt vergleichende Studie nicht identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3), wurde zusätzlich nach RCT mit direktem Vergleich zu anderen Kontrollgruppen gesucht, um diese für einen indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Erlotinib oder Docetaxel über einen Brückenkomparator berücksichtigen zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.3).

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02.03.2016 und 03.03.2016. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien zu Afatinib wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und aus Publikationen.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte zunächst endpunktübergreifend, anschließend für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat.

Es wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß Verfo des G-BA wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für RCT zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Bei hohem Verzerrungspotenzial kann eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde für RCT zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“

erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Die Einstufung „hoch“ für das Verzerrungspotenzial eines Endpunktergebnisses führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise. Unter „sonstige Aspekte“ wurden z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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 Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b-14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützte sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien waren die Details zur

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ 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.

Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Vollpublikationen, Studienberichte, Protokolle und statistische Analysepläne (Trial Statistical Analysis Plan [TSAP]) herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive adäquat zu charakterisieren. Die dargestellten Parameter umfassen:

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Rauchverhalten

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Erkrankungsstadium
- Histologie
- Allgemeinzustand: ECOG-PS
- Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie
- Vorangegangene Chemotherapien

Das Erkrankungsstadium wurde zur Beurteilung der Krankheitsschwere dargestellt. Mittels des ECOG-PS wurde erhoben, inwieweit die Patienten zur Teilnahme am alltäglichen Leben fähig sind.

Die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen sowie die Verbesserung der Lebensqualität sind Nutzenaspekte, die gemäß § 35b SGB V bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen. Daher wurden im vorliegenden Dossier in erster Linie die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung erfüllen:

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität
 - OS
- Morbidität/Symptomatik
 - PFS
 - ORR
 - DCR

- Tumorbedingte Symptomatik und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand von validierten Messinstrumenten zur Erfassung genereller Symptome einer Krebserkrankung bzw. spezifischer Symptome bei Lungenkrebs (Husten, Dyspnoe, Schmerz [allgemein, in der Brust, in Arm und Schulter, andere Stellen], Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall, Bluthusten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö)
- HRQoL, gemessen anhand validierter Messinstrumente (z. B. globaler Gesundheitsstatus, körperliche, kognitive, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion)
- UE
 - SUE
 - UE der CTCAE-Grade ≥ 3
 - Therapieabbrüche aufgrund UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Nutzenaspekte, die in den klinischen Studien sowohl anhand von Fragebögen zur Erfassung von (therapieassoziierten) Symptomen als auch über die standardisierte Erfassung von UE (z. B. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Haarausfall, etc.) abgedeckt wurden, wurden im Dossier für beide Erhebungsformen getrennt dargestellt. Für die abschließende Bewertung des Zusatznutzens wurden sie aber gemeinsam betrachtet.

Aus Sicht von BI stellen alle hier aufgeführten Zielgrößen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz der hier aufgeführten Endpunkte im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, wird nachfolgend begründet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie sollte immer die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sein (Peppercorn et al., 2011). Die Verlängerung des OS stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur, 2008). Neben der Symptomatik der Erkrankung, den unerwünschten Wirkungen der Therapie sowie der Lebensqualität ist OS ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).

In der LUX-Lung 8 Studie wurde OS definiert als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Der Endpunkt OS ermöglicht damit eine direkte Beurteilung der Verlängerung des Überlebens und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Bridges et al. zeigen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten mittels einer wahlbasierten Conjointanalyse, dass aus Patientensicht eine Verlängerung des PFS als direkter Vorteil wahrgenommen wird (Bridges et al., 2012). In einem zweiten umfassenderen Discrete Choice Experiment mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV (Union for International Cancer Control [UICC] 7. Auflage) in Deutschland bestätigen Mühlbacher et al. diese Ergebnisse. Es zeigte sich, dass bei der Betrachtung von sieben Attributen aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind (Mühlbacher und Bethge, 2015)⁸.

In einer deutschen Studie hatten Krebspatienten am meisten Angst vor der Progression des Tumors (Herschbach et al., 2004). Unabhängig davon, wie der Progress einer Erkrankung letztendlich gemessen wird, spürt der Patient die direkten Folgen. Lungenkrebspatienten müssen neben unspezifischen psychosozialen Belastungen (Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Diagnose; häufig radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang und gravierenden körperlichen wie seelischen Folgen; gegebenenfalls Krankheitsprogredienz) eine Reihe von krankheitsspezifischen Belastungen (ungünstige Prognose; Krankheitsprogress häufig nach kurzem therapiefreiem Intervall etc.) bewältigen; hinzu kommen schwerwiegende Symptome (Goeckenjan et al., 2010). Gelingt den Patienten die Bewältigung dieser häufig massiven Belastungen nicht, kommt es unter Umständen zu gravierenden psychischen Störungen (z. B. Depressionen und/oder Angst- und Panikstörungen) (Goeckenjan et al., 2010).

Die EMA erkennt PFS neben OS als einen eigenständigen und patientenrelevanten primären Endpunkt an (European Medicines Agency, 2005; European Medicines Agency, 2008; European Medicines Agency, 2012). Studien mit PFS als Endpunkt haben den Vorteil, dass sie im Vergleich zu OS-Studien eine geringere Anzahl an Studienpatienten und eine kürzere Nachbeobachtungszeit benötigen (Food and Drug Administration, 2007).

PFS wurde in der LUX-Lung 8 Studie definiert als Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Gemäß WHO ist die Krankheitsprogression eines von vier Kriterien, um die Veränderung eines Tumorleidens zu

⁸ Beide Studien widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

beschreiben (Miller et al., 1981). Diese Kriterien wurden von der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Arbeitsgruppe entsprechend für die soliden Tumore definiert. Die Erhebung des PFS in der Studie LUX-Lung 8 erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) basierend auf einer zentralen und unabhängigen Beurteilung.

Objektive Ansprechrate/Krankheitskontrollrate

Die ORR und die DCR sind beide ein Maß der Kontrolle des Tumorwachstums. Tumoransprechen und Tumorstabilisierung sind eng mit der Progression der Erkrankung verbunden. Eine unmittelbare Kontrolle der Progression ist vor allem notwendig bei Tumoren, die lebenswichtige Organe bedrohen, und viele Patienten und ihre Behandler sehen daher eine schnelle und effektive Tumorkontrolle sowie das Verzögern der Progression des Tumors als Vorteil an, unabhängig von der Verlängerung des OS (Zhuang et al., 2009).

Die ORR ist als Endpunkt nur dann sinnvoll, wenn sie auf breit akzeptierten und einfach anzuwendenden Standardkriterien basiert (Eisenhauer et al., 2009). Daher sollte laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die ORR nach internationalen Standards definiert werden (z. B. RECIST-, Volumetric RECIST- oder WHO-Kriterien) (European Medicines Agency, 2012). In der LUX-Lung 8 Studie wurden die standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) herangezogen und die ORR folgendermaßen operationalisiert:

- ORR: Anteil der Patienten, die gemäß zentraler und unabhängiger Beurteilung ein bestätigtes CR (komplettes Ansprechen [Complete Response]) oder PR (partiell Ansprechen [Partial Response]) erreicht haben.

Nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 versteht man unter CR den vollständigen Rückgang aller Läsionen sowie die Normalisierung des Tumormarker-Levels. Zudem müssen alle Lymphknoten eine nicht pathologische Größe aufweisen (<10 mm short axis) (Eisenhauer et al., 2009). Unter PR versteht man eine Reduktion des Tumors um mindestens 30% im Durchmesser im Vergleich zum Ausgangswert (Eisenhauer et al., 2009).

Auch für die DCR wurden bei der LUX-Lung 8 Studie die RECIST-Kriterien Version 1.1 verwendet und folgendermaßen operationalisiert:

- DCR: Anteil der Patienten, die gemäß zentraler und unabhängiger Beurteilung ein bestätigtes CR, ein bestätigtes PR oder eine SD (stabile Erkrankung [Stable Disease]) erreicht haben.

Neben dem CR und PR wird bei der DCR das Erreichen einer SD berücksichtigt. Hierunter versteht man nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) den Zustand, bei dem weder das Schrumpfen des Tumors einem partiellen Ansprechen, noch das Wachstum des Tumors einer progressiven Erkrankung zugeordnet werden kann (Eisenhauer et al., 2009). Generell erreichen nur wenige Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach einer Standardchemotherapie ein Schrumpfen des Tumors, die meisten erfahren eine Stabilisierung

der Erkrankung oder einen Progress der Erkrankung. Dementsprechend erwies sich bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC die DCR als ein stärkerer Prädiktor für das Überleben als die ORR (Lara et al., 2008).

Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die HRQoL der Patienten können in klinischen Studien anhand von validierten Fragebögen zur Lebensqualität erfasst werden. Für die Erfassung der Symptomatik kamen in der LUX-Lung 8 Studie die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC-QLG zum Einsatz, und für die Erfassung der HRQoL der Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie der Fragebogen EQ-5D der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL. Um die Antworten der Patienten nicht zu beeinflussen, wurden alle Fragebögen in der LUX-Lung 8 Studie von den Patienten vor dem Arztkontakt und bevor sie neue Informationen zu ihrem Krankheitsstatus erhielten, ausgefüllt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c). So wurde insbesondere sichergestellt, dass die Patienten nicht durch externe Faktoren, wie z. B. durch Kenntnis ihres radiologischen Befunds, in ihren Angaben zur Lebensqualität beeinflusst wurden.

Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Die EORTC-QLG hat ein modulares System entwickelt, basierend auf 1) dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30, der neben der HRQoL generelle Symptome einer Krebserkrankung abfragt, sowie 2) krankheits- und behandlungsspezifischen Fragebögen (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994). Der für Lungenkrebs spezifisch entwickelte Fragebogen ist der EORTC QLQ-LC13 Zusatzfragebogen (Bergman et al., 1994).

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen. Er enthält sowohl Multi-Item Skalen als auch Einzel-Items:

- Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (zwei Items)
- Fünf Funktionsskalen: Körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items), Rollenfunktion (zwei Items)
- Drei Symptom-Skalen: Fatigue (drei Items), Schmerzen (zwei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items)
- Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten⁹ (Aaronson et al., 1993)

Der Patient gibt seine Einschätzung mittels einer kategorialen 4-Punkte-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) an; Ausnahme sind die beiden Fragen zum globalen

⁹ Der Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant, da in Deutschland die Mehrheit der Patienten eine Krankenversicherung besitzt, die die Kosten der Behandlung übernimmt. Er wird daher im Dossier nicht weiter adressiert.

Gesundheitsstatus. Hier wird eine 7-Punkte Skala verwendet von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent). Diese Werte werden durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 übertragen. Hohe Werte bei der allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität und den Funktionsskalen deuten auf eine bessere Lebensqualität hin. Bezüglich einzelner Symptome hingegen sprechen hohe Werte für eine starke Ausprägung dieser Symptome (Aaronson et al., 1993). Die Validität und Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs (Aaronson et al., 1993) und andere Tumorarten bestätigt (Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997). Generell ist der EORTC QLQ-C30 einer der meist verwendeten Fragebögen in randomisierten Studien der Onkologie (Velikova et al., 2012). Er wurde in zahlreichen klinischen Studien in der Indikation NSCLC (Braun et al., 2011; Teckle et al., 2011) sowie anderen onkologischen Indikationen verwendet (Maisey et al., 2002; Efficace et al., 2004; Fang et al., 2004).

Der EORTC QLQ-LC13 enthält 13 Fragen. Diese umfassen eine Multi-Item-Skala für Dyspnoe und eine Reihe von Einzel-Items für Schmerz (in der Brust, in Arm und Schulter, an anderen Stellen), Husten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten. Die Auswertung des EORTC QLQ-LC13 erfolgt analog zum EORTC QLQ-C30 (Bergman et al., 1994). Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für Patienten mit Lungenkrebs entwickelt und validiert (Bergman et al., 1994) und findet häufig Verwendung in NSCLC-Studien (Efficace et al., 2006; Larsson et al., 2012).

Innerhalb der EORTC QLQ-C30 Scores wird eine Differenz von mindestens 10 Punkten (auf der 0-100 Skala) als klinisch relevant auf Patientenebene angesehen (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011). Diese Skalierung ist auch für den QLQ-LC13 Score anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a). Die Auswertung der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 erfolgte daher anhand des Anteils der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel über alle Zeitpunkte eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalysen). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit gleichzeitig als klinisch relevant zu werten. Außerdem werden Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung präsentiert, die auf patientenindividuellen Schwellenwerten für klinisch relevante Verschlechterungen (Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) basieren. Auch hier sind somit entsprechende Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen als klinisch relevant zu werten.

Diese beiden Auswertungen bilden unterschiedliche patientenrelevante Nutzenaspekte ab, die jeweils eine eigenständige Berechtigung haben. Die Responderanalysen zeigen die Verbesserung initial bereits vorhandener Symptome an. Dies ist aus Patientensicht ein primäres Therapieziel. Die Zeit bis zur Verschlechterung beschreibt die Verzögerung des Neuauftretens bzw. der Verschlechterung von Symptomen und ist mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden. Beide Analysemethoden sind vom IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib (Xalkori[®]) und Afatinib (Giotrif[®]) anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013b;

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015a).

Fragebogen EQ-5D

Der EQ-5D wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt, um andere gesundheitsbezogene Messungen zu unterstützen, diese aber nicht zu ersetzen (Rabin und de Charro, 2001). Der Fragebogen setzt sich zusammen aus einem deskriptiven Teil und einer visuellen, analogen Skala (EuroQoL-Visual Analogue Scale [EQ-VAS]) (EuroQoL Group, 2015):

- Der deskriptive Teil (EQ-5D self classifier) misst fünf Dimensionen mittels fünf Indikatoren: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. In der 3L-Version des Fragebogens, die auch bei der Studie LUX-Lung 8 zum Einsatz kam, ist jede dieser fünf Dimensionen in drei Level (keine Probleme, einige Probleme oder extreme Probleme) unterteilt. Die Patienten geben Auskunft über ihren Gesundheitszustand, indem sie in jeder der fünf Dimensionen die Kategorie ankreuzen, die ihre Situation am Tag der Erhebung des Fragebogens am besten beschreibt. Die EuroQoL weist jedoch explizit darauf hin, dass die für die Einzelindikatoren vergebenen Ausprägungen 1-3 nicht auf einer Kardinalskala basieren und daher nicht als metrische Variable interpretierbar sind. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse für die einzelnen Dimensionen des Fragebogens vorgelegt. Stattdessen werden die üblichen Index-Werte (Utility Scores) verwendet, die sich durch die Aggregation aller fünf Dimensionen ergeben. Durch Kombination der drei Antwortmöglichkeiten über die fünf Dimensionen lassen sich insgesamt 243 Gesundheitszustände abbilden¹⁰. Jeder der 243 möglichen Gesundheitszustände kann einem Utility Score zugeordnet werden, der auf den Präferenzen der Allgemeinbevölkerung basiert. Die Berechnung des Utility Scores bei der LUX-Lung 8 Studie erfolgte anhand der britischen (EQ-5D UK Utility) Präferenzwerte.
- Anhand der EQ-VAS können die Patienten ihren Gesundheitsstatus mittels einer Skalierung von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) bewerten.

Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument (Brazier et al., 1993; de Boer et al., 2004) mit guter Evidenz (Rabin und de Charro, 2001) und ist auch für Lungenkrebs validiert (Teckle et al., 2011; Schuette et al., 2012).

¹⁰ Der Status 11223 bedeutet z. B., dass der Patient keine Probleme bezüglich Beweglichkeit/Mobilität und Selbstversorgung, einige Probleme hinsichtlich allgemeiner Tätigkeiten und Schmerzen/körperlicher Beschwerden und extreme Probleme bezüglich Angst/Niedergeschlagenheit verspürt.

Symptomatik der Erkrankung

Die Symptomatik der Erkrankung wird vom IQWiG (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Der G-BA bestätigte diese Einschätzung im Rahmen von Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015d; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a). Wie bereits zuvor erwähnt, kann die Symptomatik der Erkrankung anhand von validierten Fragebögen zur Lebensqualität erfasst werden. Zu diesen zählen z. B. der EORTC QLQ-LC13 oder die beiden nachfolgenden Teile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994):

- Drei Symptom-Skalen: Fatigue (drei Items), Schmerzen (zwei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items)
- Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten¹¹ (Aaronson et al., 1993)

In der LUX-Lung 8 Studie wurde die Krankheitssymptomatik anhand dieser beiden Fragebögen (EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30) ermittelt. Die in den Fragebögen vom Patienten einzuschätzenden Symptome sind differenziert zu betrachten. Sie umfassen sowohl tumorbedingte als auch therapieassoziierte Symptome:

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Bluthusten und Husten

Therapieassoziierte Symptome

Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie, Schluckbeschwerden

Die Vorgehensweise bei der Auswertung dieser beiden Fragebögen wurde im Detail im oberen Abschnitt „Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ beschrieben. Hohe Werte sprechen für eine starke Ausprägung des Symptoms (Aaronson et al., 1993).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs stellen die krankheitsspezifischen Symptome eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012). Dem Erhalt der Lebensqualität durch die Kontrolle von Symptomen kommt eine besondere

¹¹ Der Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant, da in Deutschland eine Krankenversicherungspflicht besteht, wodurch die Kosten einer Behandlung übernommen werden. Er wird daher im Dossier nicht weiter adressiert.

Bedeutung zu (McCannon und Temel, 2012). Aufgrund dessen und der im Folgenden dargestellten Argumente werden folgende Symptome des NSCLC im Dossier als schwerwiegend eingestuft: Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Fatigue.

Dyspnoe

Dyspnoe (Atemnot bzw. die erschwerte Atmung) stellt ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom dar. Physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren beeinflussen die Einschränkung der Atmung. Diese Faktoren sowie die subjektive Wahrnehmung des Patienten bestimmen den Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der Lebensqualität (Goeckenjan et al., 2010).

Die Dyspnoe hat einen negativen Effekt auf die Lebensqualität, besonders in den physischen und psychischen Domänen (McCannon und Temel, 2012). In einer Studie mit 120 Patienten mit Lungenkarzinom aller Krankheitsstadien, in der 87% der Patienten von Dyspnoe betroffen waren, berichteten Patienten mit stark ausgeprägter Dyspnoe von einer signifikant geringeren Lebensqualität und nahmen außerdem Schmerzen und Angstzustände verstärkt wahr (Smith et al., 2001). Von 157 ambulant behandelten Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs berichteten 55% über Dyspnoe. Die Dyspnoe wirkte sich nicht nur negativ auf körperliche Aktivitäten wie Gehen oder Arbeiten aus, sondern auch auf psychische Aspekte wie die Stimmung und die Lebenslust (Tanaka et al., 2002). Außerdem zeigte eine Studie mit 105 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom, dass die Dyspnoe über die Zeit zunimmt, während die Lebensqualität sinkt (Henoch et al., 2007).

Husten und Bluthusten

Husten ist das am häufigsten beobachtete tumorbedingte Symptom, gefolgt von Dyspnoe, Brustschmerzen und Bluthusten (Hämoptyse) bzw. Auswurf (Expektoration) eines blutig tingierten Sputums (Goeckenjan et al., 2010). Wie bei der Dyspnoe ist die Ätiologie von Husten oftmals von mehreren Faktoren abhängig. Husten kann auf direkte (extrinsische oder intrinsische Obstruktionen der Atemwege) und indirekte Effekte (Pleuraerguss oder Pneumonitis aufgrund der Strahlen- oder Chemotherapie) des Tumors zurückgeführt werden, aber auch auf chronische Bedingungen wie z. B. Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD]) oder überlagerte, akute Krankheiten wie eine Pneumonie (McCannon und Temel, 2012). Husten ist mit Fatigue, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Inkontinenz assoziiert und hat außerdem einen negativen Effekt auf die Lebensqualität, vor allem auf psychosoziale Aspekte (French et al., 1998; Irwin et al., 2002). Bluthusten tritt viel seltener auf als Dyspnoe und Husten, kann jedoch beängstigend für die Patienten und deren Familien sein (McCannon und Temel, 2012).

Schmerzen

Bei pneumologischen Krankheitsbildern (z. B. NSCLC) zählen Schmerzen neben Dyspnoe und Husten zu den Leitsymptomen (Heigener et al., 2011). Schmerz ist ein körperliches Symptom, dessen Charakter und Ausmaß nur der Patient selbst beurteilen kann. Das Schmerzempfinden ist wesentlich durch die psychische Wahrnehmung und Verarbeitung

geprägt (Goeckenjan et al., 2010). Bei Tumorpatienten sind Schmerzen überwiegend tumorbedingt (60%-90%), seltener therapiebedingt (10%-25%), tumorassoziiert (5%-20%) oder tumorunabhängig (3%-10%) (Goeckenjan et al., 2010). Der Schmerz tritt am häufigsten in der Brust (25%-67%) sowie dem Lendenwirbelbereich (10%-40%) auf (Krech et al., 1992; Mercadante et al., 1994; Grond et al., 1996; Potter und Higginson, 2004). Schmerzen haben einen signifikant negativen Einfluss auf die von NSCLC-Patienten berichtete HRQoL (Iyer et al., 2013) und werden von Lungenkrebs-Patienten häufig als schwerwiegend wahrgenommen (Krech et al., 1992).

Fatigue

Fatigue ist eines der verbreitetsten und stark einschränkenden Symptome bei Krebspatienten (Hofman et al., 2007) und wurde bisher nur wenig untersucht (Gutstein, 2001). Fatigue hat einen dramatischen Einfluss auf das Leben der Patienten und kann durch die Krankheit verursacht werden, durch deren Behandlung sowie durch tumorbedingten physiologischen und psychologischen Stress (Gutstein, 2001). Fatigue hat einen starken und direkt negativen Einfluss auf alle Lebensqualitätsaspekte (Meyerowitz et al., 1983; Padilla und Grant, 1985), insbesondere auf das körperliche Wohlbefinden der betroffenen Patienten (Devlen et al., 1987a; Devlen et al., 1987b; Rhodes et al., 1988). Die Definition der krebsbedingten Fatigue variiert, sie beinhaltet ein subjektives Gefühl von Müdigkeit oder Erschöpfung, das durch den Krebs selbst oder die Behandlung verursacht wird, durch Ruhepausen nicht gelindert werden kann und dadurch den Alltag negativ beeinflusst (Portenoy, 2000). Krebsbedingte Fatigue wird bei 50%-90% der Patienten berichtet und hat einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität und die funktionale Belastbarkeit der Patienten (Campos et al., 2011). Die Fatigue wird aus der Sicht von NSCLC-Patienten als relevantes bzw. bedeutendes Behandlungsrisiko gesehen (Bridges et al., 2012; Mühlbacher und Bethge, 2015). Bei einer Umfrage bezüglich Fatigue, basierend auf einem Fragebogen, fühlten sich die Krebspatienten (6% Lungenkrebspatienten) durch Fatigue signifikant stärker beeinträchtigt als durch andere Symptome. Bei der Wahl zwischen Fatigue, Schmerz oder Übelkeit und Erbrechen empfanden diese Krebspatienten die Fatigue mit Abstand als das stärkste Problem, gefolgt von Schmerzen (Stone et al., 2000).

Weitere Symptome

Mit dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC-QLG werden neben den zuvor beschriebenen Symptomen Schmerz, Dyspnoe und Fatigue die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Schlafstörungen, Verstopfung und Diarrhö erfasst (Aaronson et al., 1993). Über den lungenkrebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 werden neben den bereits beschriebenen Symptomen Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz (Brust, Arm und Schultern sowie an anderen Stellen) auch Nebenwirkungen konventioneller Chemo- und Strahlentherapien (Haarausfall, periphere Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden) gemessen (Bergman et al., 1994).

Patientenpräferenz

Die Patientenpräferenzstudie von Bridges et al. zeigt, dass Patienten mit NSCLC eine Verlängerung des PFS zusammen mit Verbesserungen der Symptomschwere (Schmerzen,

Husten und Dyspnoe) als am wichtigsten erachten (Bridges et al., 2012). Diese Ergebnisse bestätigte ein umfassenderes Discrete Choice Experiment: Aus Patientensicht waren bei der Betrachtung von sieben Attributen die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorbedingten Symptomen (Dyspnoe, Husten, Schmerz) (Mühlbacher und Bethge, 2015)¹².

Zum Ende des Lebens hin tritt die Dyspnoe vermehrt auf (Currow et al., 2010). Ebenso nimmt die Häufigkeit von Husten, Brustschmerzen und Bluthusten im Verlauf der Erkrankung zu (Lutz et al., 2001). In der Patientenpräferenzstudie von Osoba et al. listeten die Patienten mit NSCLC (n=99) Übelkeit und Erbrechen (63%), Schmerzen (56%), emotionale Funktion (48%), Dyspnoe (43%) sowie die Rollenfunktion (43%) als die fünf wichtigsten Aspekte, die es zu vermeiden gilt (Osoba et al., 2006). In der Gruppe der Patienten im späten Stadium der Erkrankung (n=74) stand die Dyspnoe an erster Stelle (60%) (Osoba et al., 2006). Bei einer Studie, bei der die Befragten die Schwere der Symptome („mild“, „moderate“, „severe“) selbst einstufen durften, waren die häufigsten und schwerwiegendsten Symptome Schmerzen, Dyspnoe und Appetitverlust (Krech et al., 1992).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Beurteilung der HRQoL kann ein wichtiger Endpunkt für den klinischen Nutzen sein, insbesondere bei überwiegend symptomatischen Erkrankungen, wie dem NSCLC (Food and Drug Administration, 2011). Die Bestimmung der Lebensqualität ist mittlerweile als wichtiger Ergebnisparameter für die Tumorthherapie anerkannt (Plunkett et al., 2003). Neben dem OS, der Symptomatik der Erkrankung und den unerwünschten Wirkungen der Therapie ist die Lebensqualität ein vom IQWiG (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).

Die Messung der HRQoL erfolgte in der LUX-Lung 8 Studie mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des Fragebogens EQ-5D. Die Bestandteile sowie die Auswertung des von der EORTC-QLG entwickelten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelten Fragebogens EQ-5D wurden im Detail im oberen Abschnitt „Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ erläutert.

Unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

¹² Beide Studien widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

Gesundheitswesen, 2015b) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden neben den SUE¹³, UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Version 3.0¹⁴ (National Cancer Institute, 2006) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten¹⁵, berücksichtigt. Zusätzlich wurden die jeweils einzelnen UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 betrachtet, die in $\geq 5\%$ der Patienten eines Behandlungsarms auftraten¹⁶. Dabei wurden nur die PT betrachtet. Zu den im Dossier betrachteten Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ zählen somit: Progression einer malignen Neoplasie, Diarrhö, Dyspnoe und Hautausschlag.

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 Effekten¹⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

¹³ In der LUX-Lung 8 Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum ersten Auftreten eines SUE

¹⁴ In der LUX-Lung 8 Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

¹⁵ In der LUX-Lung 8 Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum ersten Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte

¹⁶ Dieses Vorgehen wurde analog zur IQWiG-Bewertung von Afatinib (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015a) umgesetzt.

¹⁷ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Aufgrund der Studienlage ist eine Meta-Analyse nicht möglich. Auf die Beschreibung der Methodik wird daher verzichtet.

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.

Die im Studienbericht präsentierten Sensitivitätsanalysen wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie konsistente Ergebnisse zu den hier dargestellten Analysen zeigen. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden sie als nicht relevant angesehen.

¹⁸ 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.

¹⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Subgruppenanalysen wurden basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test berechnet.

Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ im Interaktionstest wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Beleg für unterschiedliche

Effekte bezeichnet. In beiden Fällen wurden die Ergebnisse separat für die Subgruppen präsentiert und diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Bei Vorliegen eines signifikanten Gesamtschätzers und einer signifikanten Interaktion wurden die entsprechenden Ergebnisse diskutiert (z. B. hinsichtlich biologischer Plausibilität oder methodischer Aspekte wie Stichprobengröße und dem Problem des multiplen Testens).

Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (<65 vs. ≥65 Jahre), ECOG-PS (0 vs. 1), Region (Europa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Andere) sowie bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (CR/PR vs. SD).

Dabei handelt es sich um die laut VerFO vorgeschriebenen Subgruppenanalysen bezüglich Alter, Geschlecht, Schweregrad und geografischer Region (Länder und Zentren werden abgebildet durch die Regionen) sowie die a priori geplanten und/oder im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen.

Die weiteren im Studienprotokoll spezifizierten Subgruppen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant betrachtet. Die Subgruppenanalysen für Ethnie (ostasiatisch vs. Andere) werden nicht dargestellt, da diese inhaltlich bereits über die Subgruppenanalysen für geografische Region (Europa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Andere) abgedeckt sind. Die Subgruppenanalysen für die Zeit des Ansprechens auf die Erstlinien-Chemotherapie (<16 Wochen vs. >16 Wochen) werden als nicht versorgungsrelevant angesehen. Die Subgruppenanalysen bezüglich Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Mischtyp²⁰) werden nicht dargestellt, da die Subpopulation mit Mischtyp eine zu geringe Patientenzahl (<5% der Gesamtpopulation) aufwies, um einen validen Behandlungsvergleich gewährleisten zu können. Daten zum EGFR-FISH Status liegen nicht vor, sodass keine Subgruppenergebnisse präsentiert werden können. Die Subgruppenanalysen für Symptome bei Baseline (ja vs. nein) waren lediglich für die HRQoL Endpunkte präspezifiziert. Die Ausgangswerte bei Baseline für die Symptome (Husten, Schmerzen und Dyspnoe) und HRQoL (Globaler Gesundheitszustand (QLQ-C30), EQ-5D, EQ-VAS) werden in den Studienberichten dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b). Daher wird auf eine separate Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

²⁰ bestehend aus Plattenepithelkarzinom und anderer/anderen Histologie[n]

indirekter Vergleiche ist möglich²¹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“²², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²⁵.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁶.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

²¹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

²² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

²³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²⁵ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁶ 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.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Zur Abschätzung des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Docetaxel wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (Bucher et al., 1997) durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien nicht verfügbar waren.

Die Basis des adjustierten indirekten Vergleichs zweier Behandlungen war ein gemeinsamer Vergleichsarm. Dieser diente als Brückenkomparator, um Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen zu quantifizieren.

Um einen geeigneten Brückenkomparator zu identifizieren, wurde eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche nach RCT mit Afatinib im Vergleich zu allen anderen Komparatoren durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2, Tabelle 4-4). Dabei ergab sich Erlotinib als einzig möglicher Brückenkomparator.

Grundlage für diesen adjustierten indirekten Vergleich waren folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{AB} = \ln \theta_{AC} - \ln \theta_{BC}$$

$$\text{Var}(\ln \theta_{AB}) = \text{Var}(\ln \theta_{AC}) + \text{Var}(\ln \theta_{BC})$$

Das 95%-KI für $\ln \theta_{AB}$ berechnet sich als:

$$\ln \theta_{AB} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{AB})}$$

Dabei stellt θ ein Effektmaß dar, anhand dessen die Interventionen verglichen wurden. Effektmaße, die als θ geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das HR.

Grundannahme für die Gültigkeit des indirekten Vergleichs ist eine hinreichende Homogenität der eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Daher wurden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten.

Indirekte Vergleiche wurden für die Gesamtpopulation und, sofern die Daten verfügbar waren, für Subgruppen durchgeführt. Dabei wurde für die Berechnung des Interaktionstests die gleiche Methodik verwendet wie bei direkten Vergleichen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Zusammenfassung des Abschnitts 4.3

Dieses Dossier beschreibt im Weiteren die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Afatinib in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet. Der medizinische Nutzen und die Sicherheit von Afatinib wurden durch die EMA bereits bestätigt.

Afatinib gegenüber Erlotinib

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der direkt vergleichenden Studie LUX-Lung 8 für alle Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der Gesamtpopulation gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib zusammengefasst.

Unterschiede zwischen den ausgewählten Subgruppen werden bei der Beschreibung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da sich für keine Subgruppe über mehrere Endpunkte hinweg ein Beleg für eine Effektmodifikation ergab. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 erläutert, sind alle Effektmodifikationen mit Vorsicht zu interpretieren, da es sich um Zufallsbefunde handeln kann.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0077$). Das Sterberisiko für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,95]). Das mediane OS war um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate verlängert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das PFS war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0103$, OS-Datenschnitt). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Progression oder Tod) für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]). Das mediane PFS war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert. Dieses Ergebnis bestätigt die Analyse zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnittes.

Objektive Ansprechrate

Für die ORR ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,0506$). In der Afatinib-Gruppe wiesen 5,5% und in der Erlotinib-Gruppe 2,8% der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf (RR [95%-KI]: 2,00 [0,98; 4,05]).

Krankheitskontrollrate

Für die DCR ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib ($p=0,0019$). In der Afatinib-Gruppe wiesen 50,5% und in der Erlotinib-Gruppe 39,5% der Patienten eine Krankheitskontrolle auf (RR [95%-KI]: 1,28 [1,09; 1,49]).

*Symptomatik**EORTC QLQ-C30*

Bezüglich der Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Symptom Verstopfung war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0119$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 24% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 2,0 Monate von 4,2 auf 6,2 Monate verlängert.

Für das Symptom Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 81% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,81 [1,52; 2,15]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,0 Monate von 2,0 auf 1,0 Monate verkürzt.

EORTC QLQ-LC13

Bezüglich der Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Symptom Dyspnoe war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0078$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 21% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Für das Symptom Brustschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0431$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,9 Monate von 3,8 auf 4,7 Monate verlängert.

Für das Symptom Mundschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p < 0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 59% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,93]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,6 Monate von 3,5 auf 1,9 Monate verkürzt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl bezüglich der Verbesserung als auch der Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur HRQoL auf Basis des EQ-5D UK Utility Scores zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib ($p = 0,0011$). Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war im Afatinib-Arm um 0,045 höher als im Erlotinib-Arm (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: 0,045 [0,018; 0,072]).

Die Analysen der EQ-VAS ergaben ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil ($p = 0,0030$) zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib. Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war dabei im Afatinib-Arm um 2,3 höher als im Erlotinib-Arm (MWD [95%-KI]: 2,3 [0,8; 3,8]).

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate SUE

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,3931$).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,2496$).

Therapieabbrüche aufgrund UE

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,5105$).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Für das UE Dyspnoe (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zum ersten Auftreten unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p = 0,0260$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,93]).

Für das UE Hautausschlag (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p = 0,0179$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen

nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,56 [0,34; 0,91]).

Für das UE Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 3,29 [1,77; 6,14]).

Afatinib gegenüber Docetaxel

Um Afatinib mit Docetaxel zu vergleichen, stellt der indirekte Vergleich für das hier vorliegende Anwendungsgebiet die beste verfügbare Evidenz dar. Der indirekte Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel ergab hinsichtlich des OS keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,48; 1,69]).

Die Dosierung von Docetaxel folgt laut Studiendesign der TAILOR Studie nicht einheitlich der deutschen Fachinformation. Zudem entspricht nur die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet. Für diese Subgruppe sind keine Daten zu Patientencharakteristika zugänglich, weshalb eine hinreichende Homogenität zwischen den Studien nicht überprüft werden kann. Jegliche Interpretation des indirekten Vergleichs ist daher und auf Grund der geringen Zahl von Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der TAILOR Studie limitiert.

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LUX-Lung 8 (NCT01523587)	ja	Ja	Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen	~ 50 Monate Beginn: 30. März 2012 Primäranalyse PFS: Datenschnitt: 07. Oktober 2013 Bericht: 08. September 2014 Primäranalyse OS: Datenschnitt: 02. März 2015 Bericht: 26. Mai 2015	Afatinib vs. Erlotinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 2. März 2016.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

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.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde eine bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 1. März 2016 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-3 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder eingeschlossen.

Die Suche nach Afatinib im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 486 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=118) wurden die verbleibenden 368 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien für die Fragestellungen 1 und 2 selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 358 Publikationen für die Fragestellung 1 und 358 Publikationen für die Fragestellung 2 als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die insgesamt zehn verbliebenen Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen für die Fragestellung 1 und 2 jeweils neun bzw. zehn Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurde begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Afatinib für die Fragestellung 1 eine relevante Publikation, die sich auf eine klinische Studie bezieht: LUX-Lung 8 (Soria et al., 2015). Diese klinische Studie ist eine direkt vergleichende Studie von

Afatinib gegenüber Erlotinib im Anwendungsgebiet. Eine direkt vergleichende Studie von Afatinib gegenüber Docetaxel wurde nicht identifiziert. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1). Für die Fragestellung 2 konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine RCT identifiziert werden.

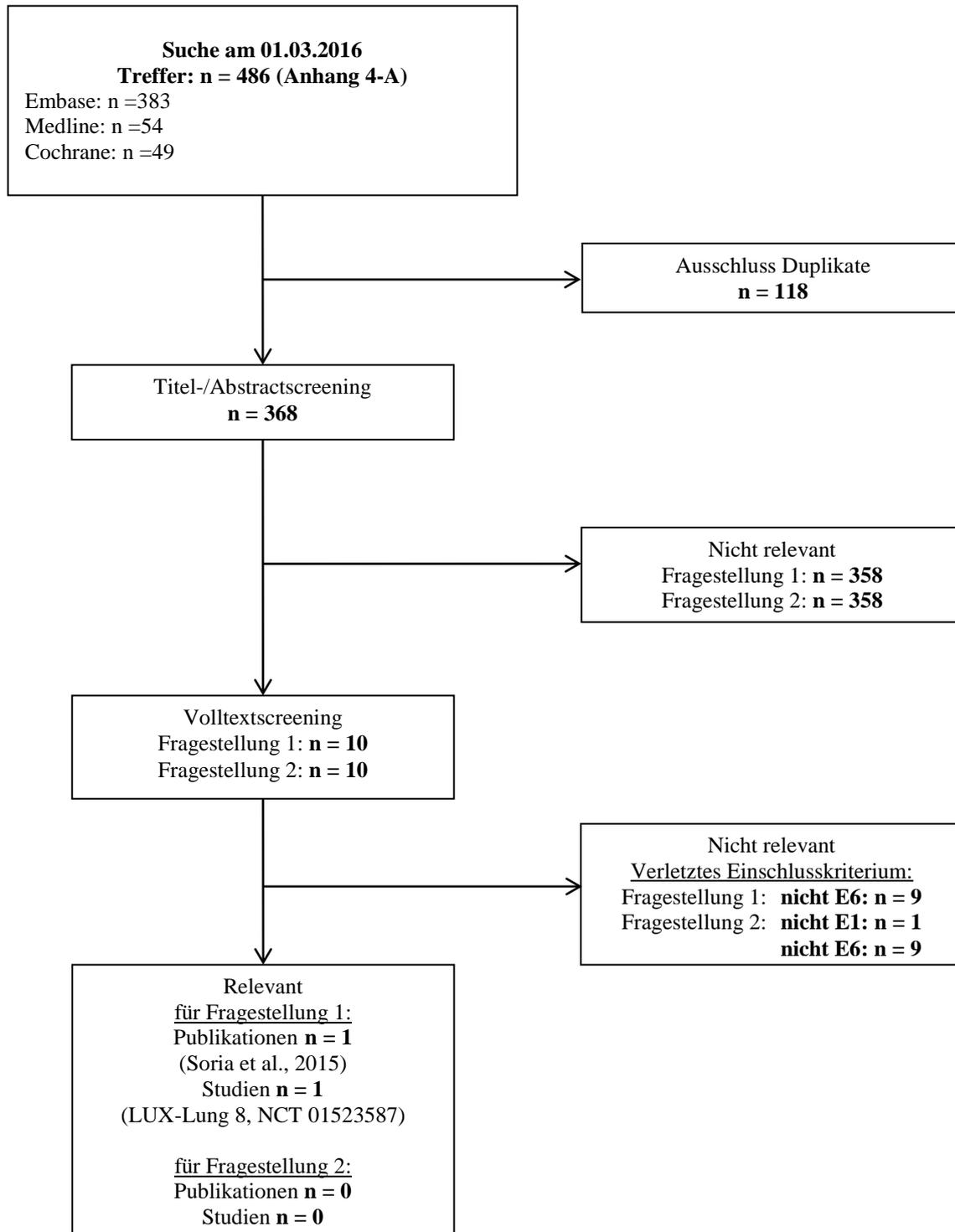


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LUX-Lung 8	Clinicaltrials.gov (NCT01523587) (ClinicalTrials.gov, 2014) WHO-ICTRP (EUCTR2011-002380-24-ES) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012) EU-CTR (EUCTR2011-002380-24) (EU Clinical Trials Register, 2015b) PharmNetBund (2011-002380-24) (PharmNet.Bund, 2015)	ja	ja (Soria et al., 2015)	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund bezieht sich auf den 2. und 3. März 2016.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Afatinib identifizierte eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die LUX-Lung 8 Studie wurde in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und PharmNetBund identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LUX-Lung 8	ja	Ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c)	ja (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012; ClinicalTrials.gov, 2014; EU Clinical Trials Register, 2015b; PharmNet.Bund, 2015)	ja (Soria et al., 2015)
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der eingeschlossenen Studie LUX-Lung 8 wird in Tabelle 4-10 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Interventionen (Tabelle 4-11) sowie die ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 4-12) an.

Tabelle 4-10: 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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LUX-Lung 8 (NCT01523587)	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase- III-Studie, multizentrisch multinational	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	<u>Afatinib:</u> Einmal täglich oral 40 mg Filmtablette (N=398) <u>Erlotinib:</u> Einmal täglich oral 150 mg Filmtablette (N=397)	voraussichtlich ~50 Monate Run-in: Keine Run-in Phase; die Behandlung startete nach dem Screening mit Tag 1 <u>Behandlung:</u> Afatinib Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE Erlotinib Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE <u>Nachbeobachtung:</u> Follow-up- Evaluation 28 Tage nach permanentem Absetzen der Studienmedikation;	<u>Ort:</u> Asien, Europa, Nord- und Südamerika <u>Zeitraum:</u> Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen Beginn: 30. März 2012 Primäranalyse PFS: Datenschnitt: 07. Oktober 2013 Bericht: 08. September 2014 Primäranalyse OS: Datenschnitt: 02. März 2015 Bericht: 26. Mai 2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS, unabhängig beurteilt <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS, ORR, DCR, Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D), UE

	Alle 28 Tage (±7 Tage) nach der letzten Follow-up- Visite wurden Progressionsstatus, onkologische Folgetherapie und Tod erfragt (nicht als formale Visite, sondern über Notizen oder Telefonkontakt)
--	--

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

Studie	Afatinib	Erlotinib	Weitere Behandlungscharakteristika
LUX-Lung 8 (NCT01523587)	Afatinib-Startdosis 40 mg, 1 Tablette (oral, <i>quaque die [q. d.]</i>)	Erlotinib-Startdosis 150 mg, 1 Tablette (oral, <i>q. d.</i>)	<p><u>Afatinib:</u></p> <p>Patienten erhielten Afatinib kontinuierlich in einer Startdosierung von 40 mg einmal täglich. Afatinib wurde in Zyklen von je 28 Tagen gegeben. Patienten mit präspezifizierten UE während des 1. Behandlungszyklus (z. B. Diarrhö oder Hautreaktionen oder Mukositis jeden CTCAE-Grads oder jedes andere medikamentenbedingte UE vom CTCAE-Grad ≥ 2) sollten die Dosierung 40 mg einmal täglich beibehalten, wenn keine Dosisreduktion erforderlich war.</p> <p>Bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag während des 1. Zyklus gut vertragen haben, konnte die Afatinib-Dosis ab dem 2. Zyklus auf 50 mg einmal täglich erhöht werden. Die 50 mg Dosierung wurde in den folgenden Zyklen beibehalten, wenn keine Dosisreduktion erforderlich war. Dosisescalation war in anderen Situationen nicht erlaubt.</p> <p>Dosisreduktionsschema:</p> <p>Ein definiertes verträglichkeitsgesteuertes Dosisreduktionsschema wurde verwendet. Bei Auftreten eines der folgenden medikamentenbedingten UE wurde die Behandlung vorübergehend unterbrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes medikamentenbedingte UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 • Diarrhö vom CTCAE-Grad ≥ 2 länger als 48 Stunden trotz entsprechender anti-diarrhöischer Therapie und Hydratation • Übelkeit und/oder Erbrechen vom CTCAE-Grad ≥ 2 an sieben oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen trotz anti-emetischer Therapie und Hydratation • Verschlechterung der Nierenfunktion auf CTCAE-Grad ≥ 2, gemessen anhand des Serumkreatininwertes, Proteinurie oder Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% des Ausgangswertes. <p>Das UE musste zunächst auf einen CTCAE-Grad ≤ 1 oder bis auf den CTCAE-Grad, der zum Behandlungsbeginn bestand, zurück gegangen sein, bevor die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden konnte. Die Dosisreduktion erfolgte in 10 mg Schritten, z. B. von 40 mg auf 30 mg einmal täglich.</p> <p>Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Dosisreduktionen unter 20 mg waren nicht erlaubt.</p> <p>Für nicht medikamentenbedingte UE konnte die Behandlung für bis zu 14 Tage</p>

unterbrochen und ohne Dosisreduktion fortgesetzt werden.

Bei akutem Auftreten und/oder unerklärlicher Verschlechterung von pulmonalen Symptomen (Dyspnoe, Husten, Fieber) wurde die Behandlung während der klinischen Bewertung zum Ausschluss einer interstitiellen Lungenerkrankung (Interstitial lung disease [ILD]) pausiert. Bestätigte sich der Verdacht auf eine ILD nicht, wurde dem oben beschriebenen Vorgehen bei Auftreten von medikamentenbedingten und nicht medikamentenbedingten UE gefolgt. Bei Bestätigung einer ILD wurde die Behandlung mit Afatinib permanent ausgesetzt.

Die Patienten wurden so lange mit Afatinib behandelt, bis eine Krankheitsprogression auftrat, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder entweder der Patient oder der Prüfarzt einen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation forderte.

Erlotinib:

Patienten erhielten Erlotinib kontinuierlich in einer Dosierung von 150 mg einmal täglich. Erlotinib wurde in Zyklen von je 28 Tagen gegeben.

Dosisreduktionsschema:

Ein definiertes, verträglichkeitsgesteuertes Dosisreduktionsschema wurde verwendet.

Bei Auftreten eines der unten genannten medikamentenbedingten UE wurde die Behandlung vorübergehend unterbrochen:

- jedes medikamentenbedingte UE vom CTCAE-Grad ≥ 3
- Diarrhö vom CTCAE-Grad ≥ 2 länger als 48 Stunden trotz entsprechender anti-diarrhöischer Therapie und Hydratation
- Augenerkrankungen, die eine Behandlung erfordern, Augenerkrankungen vom CTCAE-Grad ≥ 3 oder Verschlechterung von Augenerkrankungen um >1 CTCAE-Grad
- jedes dermatologische/Haut UE vom CTCAE-Grad ≥ 3
- Gesamt-Bilirubin >3 x ULN und/oder Transaminasen >5 x ULN bei Patienten mit normalen Ausgangswerten
- Gesamt-Bilirubin >3 x ULN bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt Bilirubin $>ULN$ oder Child-Pugh-A, -B und -C)
- Dehydration bei Patienten mit einem Risiko für Nierenversagen

Das UE musste sich zunächst auf einen CTCAE-Grad ≤ 1 oder bis auf den CTCAE-Grad, der zum Behandlungsbeginn bestand, zurück gegangen sein, bevor die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden konnte. Die Dosisreduktion erfolgte in maximal zwei Schritten, von 150 mg auf 100 mg einmal täglich und von 100 mg auf 50 mg einmal täglich. Alle medikamentenbedingten Dosisreduktionen waren permanent.

Dosisreduktionen unter 50 mg waren nicht erlaubt. Nachfolgende Visiten oder Behandlungsverläufe wurden nach Dosisreduktion nicht verzögert.

Bei akutem Auftreten und/oder unerklärlicher Verschlechterung von pulmonalen Symptomen (Dyspnoe, Husten, Fieber) wurde die Behandlung während der klinischen Bewertung zum Ausschluss einer ILD pausiert. Bestätigte sich der Verdacht auf eine ILD nicht, wurde dem oben beschriebenen Vorgehen zur Dosisreduktion gefolgt, sofern es sich um ein medikamentenbedingtes UE handelte, bzw. die Behandlung mit Erlotinib in der zuvor verabreichten Dosis wieder aufgenommen, sofern es sich um ein nicht medikamentenbedingtes UE handelte. Bei Bestätigung einer ILD wurde die Behandlung mit Erlotinib permanent ausgesetzt.

Die Behandlung mit Erlotinib musste bei Leberversagen oder Magen-Darm-Perforation sowie bei akuten Augenerkrankungen oder Verschlechterung der Augenerkrankungen abgebrochen werden, wenn diese schwerwiegender waren als im Dosisreduktionsschema definiert.

Die Patienten wurden so lange mit Erlotinib behandelt, bis eine Krankheitsprogression auftrat, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder entweder der Patient oder der Prüfarzt einen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation forderte.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der LUX-Lung 8 Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Afatinib (N=398)	Erlotinib (N=397)
Alter in Jahren		
Mittelwert (STD)	64,9 (8,4)	63,4 (9,0)
Median (min-max)	65,0 (36-84)	64,0 (35-88)
Altersgruppen: n (%)		
<65 Jahre	189 (47,5)	210 (52,9)
≥65 Jahre	209 (52,5)	187 (47,1)
Geschlecht: n (%)		
weiblich	63 (15,8)	66 (16,6)
männlich	335 (84,2)	331 (83,4)
Ethnie (zur Stratifizierung): n (%)		
ostasiatisch	86 (21,6)	86 (21,7)
Andere	312 (78,4)	311 (78,3)
Ethnie: n (%)		
amerikanische Indianer/Ureinwohner Alaskas	2 (0,5)	2 (0,5)
asiatisch	97 (24,4)	94 (23,7)
schwarz/afroamerikanisch	7 (1,8)	8 (2,0)
weiß	288 (72,4)	291 (73,3)
Regionen: n (%)		
Asien	94 (23,6)	94 (23,7)
Europa	257 (64,6)	252 (63,5)
Nordamerika	34 (8,5)	39 (9,8)
Andere	13 (3,3)	12 (3,0)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	26 (6,5)	18 (4,5)
Ex-Raucher ^a	11 (2,8)	12 (3,0)
aktive Raucher oder andere Ex-Raucher	361 (90,7)	367 (92,4)
Histologie: n (%)		
Plattenepithelkarzinom	381 (95,7)	382 (96,2)
Mischtyp ^b	17 (4,3)	11 (2,8)
ECOG-PS: n (%)		
0	126 (31,7)	134 (33,8)
1	269 (67,6)	262 (66,0)

2	3 (0,8)	1 (0,3)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Stadium IIIA	1 (0,3)	4 (1,0)
Stadium IIIB	48 (12,1)	48 (12,1)
Stadium IV	349 (87,7)	345 (86,9)
Vorangegangene Chemotherapien: n (%)		
Erstlinie	398 (100)	397 (100)
Adjuvant	0 (0)	0 (0)
Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie: n (%)		
CR/PR	186 (46,7)	185 (46,6)
SD	161 (40,5)	167 (42,1)
PD	4 (1,0)	3 (0,8)
Unbekannt	47 (11,8)	42 (10,6)
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n: Anzahl Patienten; PD: Progressive Disease (progressive Erkrankung); PR: Partial Response (partiell Ansprechen); PS: Performance Status; SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); STD: Standard Deviation (Standardabweichung) ^a Konsum von 20 Zigaretten pro Tag über 15 Jahre sowie seit mindestens einem Jahr vor Diagnose ohne Konsum ^b bestehend aus Plattenepithelkarzinom und anderer/anderen Histologie(n)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der LUX-Lung 8 Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Afatinib-Monotherapie mit einer Erlotinib-Monotherapie als Zweitlinien-Therapie von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge (Tabelle 4-10). Aufgrund der unterschiedlichen Maßnahmen zum Therapiemanagement bei Auftreten von UE unter Afatinib oder Erlotinib ist die Studie offen ausgelegt. Verzerrungen wurden vermieden durch zentrale Randomisierung, unabhängige radiologische Beurteilung und Verblindung des Studienteams durch Dummy-Behandlungsgruppen. Die fehlende Verblindung der Patienten und Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen. Empfehlungen nach ICH E9 zur Minimierung der Verzerrungen wurden wie oben erläutert umgesetzt.

Die multinationale, multizentrische LUX-Lung 8 Studie wurde an 195 Zentren in 23 Ländern (Asien, Europa, Nord- und Südamerika) durchgeführt. Das Protokoll einschließlich aller Amendments und der Vergleichsarm Erlotinib der Studie wurden von insgesamt 115 unabhängigen Ethikkommissionen und den entsprechenden Länderbehörden weltweit genehmigt und zustimmend bewertet (einschließlich aller deutschen Ethikkommissionen und

des BfArM). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge im Stadium IIIB/IV, deren Erkrankung nach mindestens vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie als Erstlinien-Therapie fortgeschritten war und die für eine Zweitlinien-Therapie geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG-PS von 0-1, das Vorliegen einer Einverständniserklärung nach International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice (ICH-GCP) und eine adäquate Organfunktion. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer vorangegangenen Behandlung mit zielgerichteten EGFR-Therapien (Small Molecules oder Antikörpern). Ebenso erfolgte ein Ausschluss solcher Patienten, die eine Radiochemotherapie mit kurativer Zielsetzung als einzige Behandlung gegen NSCLC im Stadium IIIB erhalten hatten (es sei denn ein Rückfall erfolgte innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Therapie und die erhaltene Therapie entsprach nach Bewertung des Prüfarztes vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie). Eine Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung oder aktive Hirnmetastasen führten ebenso zum Ausschluss. Alle weiteren Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E aufgelistet.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat generiert. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (Interactive Voice/Web Response System [IXRS]). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (ostasiatisch/Andere) im Verhältnis 1:1.

Die Intervention in der LUX-Lung 8 Studie bestand aus der oralen Therapie von Afatinib im Interventionsarm sowie der oralen Therapie von Erlotinib im Kontrollarm. Afatinib war einmal täglich (*q. d.*) über einen Zyklus von 28 Tagen einzunehmen. Erst bei einer feststellbaren Krankheitsprogression oder einem inakzeptablen UE wurde die Behandlung laut Protokoll abgebrochen. Die Standarddosierung von Afatinib entsprach einer 40 mg Filmpille, die gemäß einem Dosis-Anpassungsplan auf 50 mg (*q. d.*), 30 mg (*q. d.*) oder 20 mg (*q. d.*) angepasst werden konnte. Erlotinib war ebenso einmal täglich (*q. d.*) über einen Zyklus von 28 Tagen einzunehmen. Erst bei einer feststellbaren Krankheitsprogression oder einem inakzeptablen UE wurde die Behandlung laut Protokoll abgebrochen. Die Standarddosierung von Erlotinib entsprach einer 150 mg Filmpille, die gemäß einem Dosis-Anpassungsplan auf 100 mg (*q. d.*) oder 50 mg (*q. d.*) angepasst werden konnte.

Demografische Eigenschaften der Studienteilnehmer der LUX-Lung 8

Die Studienpopulation der LUX-Lung 8 Studie umfasst insgesamt 795 randomisierte Patienten. Diese verteilten sich auf 398 Patienten im Afatinib-Arm und 397 Patienten im Erlotinib-Arm (Tabelle 4-12). Es ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht, Region, Rauchverhalten, Histologie, ECOG-PS, Erkrankungsstadium, bestem Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie sowie – designbedingt – bezüglich Ethnie (Stratifizierungsfaktor der Randomisierung).

Der primäre Endpunkt war PFS nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1), basierend auf einer zentralen und unabhängigen Beurteilung. Die patientenrelevanten sekundären

Endpunkte waren OS, ORR, DCR, Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D) sowie UE.

In der LUX-Lung 8 Studie betrug das mittlere Alter der Patienten $64,9 \pm 8,4$ Jahre in der Afatinib-Gruppe bzw. $63,4 \pm 9,0$ Jahre in der Erlotinib-Gruppe. 15,8% der Patienten im Afatinib-Arm waren weiblich. In der Gruppe der Patienten im Erlotinib-Arm betrug der Anteil der weiblichen Patienten 16,6%. Für einen Vergleich mit der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland, betrachtet für Patienten, die in der Zweitlinie palliativ versorgt wurden, wurden aktuelle Daten des Tumorregisters Lungenkarzinom (Datenstand Januar 2015) herangezogen. Hierbei zeigt sich ein im Vergleich zur LUX-Lung 8 Studie vergleichbarer Altersdurchschnitt (Mittelwert \pm Standardabweichung (Standard Deviation [STD]): $64,7 \pm 10,2$ Jahre) und ein etwas höherer Frauenanteil (31,2%) (Tessen, 2015).

Der überwiegende Teil der Studienpopulation war nicht ostasiatisch (Afatinib: 78,4% vs. Erlotinib: 78,3%), bzgl. der ethnischen Zuordnung „Weiß“ (Afatinib: 72,4% vs. Erlotinib: 73,3%) und wurde in europäischen Zentren eingeschlossen (Afatinib: 64,6% vs. Erlotinib: 63,5%). Sowohl das Dosierungsschema für Afatinib als auch das Dosierungsschema für Erlotinib in der LUX-Lung 8 Studie entsprachen den aktuell für Deutschland gültigen Fachinformationen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a; Roche Registration Limited, 2016).

Die Studie wurde in Deutschland und weiteren 22 Ländern durchgeführt. Das Protokoll einschließlich aller Amendments und der Vergleichsarm Erlotinib der Studie wurden von insgesamt 115 unabhängigen Ethikkommissionen und den entsprechenden Länderbehörden weltweit genehmigt und zustimmend bewertet (einschließlich aller deutschen Ethikkommissionen und des BfArM). Da die Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie (Reck et al., 2014) den Empfehlungen der deutschen Leitlinien (Goekenjan et al., 2010; Griesinger et al., 2016) entsprechen, ist eine Übertragbarkeit der Daten der LUX-Lung 8 Studienpopulation auf die deutsche Versorgungssituation gegeben.

Zusammenfassend ist daher eine Übertragbarkeit der Studiendaten gegeben, da die Patientenpopulation der Studie der deutschen Versorgungsrealität entspricht.

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 4-13: 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			
LUX-Lung 8	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Phase-III-Studie LUX-Lung 8 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat (computergestützt) generiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines IXRS. Durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der untersuchten Interventionen ist der Nutzen einer Verblindung eingeschränkt, da das Auftreten oder Ausbleiben typischer Nebenwirkungen Hinweise auf die verabreichte Therapie geben kann und damit zu einer Entblindung führen könnte. Verzerrungen wurden vermieden durch zentrale Randomisierung, unabhängige radiologische Beurteilung und Verblindung des Studienteams durch Dummy-Behandlungsgruppen. Die fehlende Verblindung der Patienten und der Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen, die aber nicht auf ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie als Ganzes schließen lässt. Um einer möglichen Verzerrung vorzubeugen, wurde der beste Standard für die radiologische Bewertung der Tumorprogression gewählt. Die radiologische Bewertung wurde unabhängig (Independent Radiologic Review [IRR]) durchgeführt. Die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren somit hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten verblindet. Für den primären Endpunkt der Studie, das PFS, konnte so trotz des offenen Studiendesigns ein unverzerrter Vergleich der Behandlungsarme sichergestellt werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die LUX-Lung 8 Studie als niedrig eingestuft (Tabelle 4-13).

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	ORR	DCR	Symptomatik	HRQoL	UE
LUX-Lung 8	•	•	•	•	•	•	•
DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse							

Verwendete Daten

Die im Folgenden dargestellten Daten stellen die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8 dar, die Afatinib mit Erlotinib direkt vergleicht.

Für die LUX-Lung 8 Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Der PFS-Datenschnitt (Primäranalyse PFS) und der OS-Datenschnitt, welcher die Datenbasis für die Analysen des OS ist. Alle Analysen in der vorliegenden Nutzenbewertung werden auf Basis des OS-Datenschnittes durchgeführt. Für das PFS werden zusätzlich die Analysen auf Basis des PFS-Datenschnittes gezeigt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant. Alle randomisierten Patienten wurden bei der Analyse des OS berücksichtigt, die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Den Teilnehmern der LUX-Lung 8 Studie war es möglich, bei Progression auf eine andere zugelassene Therapie oder in eine andere Studie zu wechseln. Eine Analyse der Anzahl und Art der Folgetherapien wurde für alle Patienten, die die Behandlung der Studienmedikation beendet hatten, durchgeführt. Die Folgetherapien stellen sich zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes in den Studien wie folgt dar: Von den Patienten der LUX-Lung 8 Studie, die ihre Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits beendet hatten, erhielten 45% der Patienten des Afatinib-Arms und 47% der Patienten des Erlotinib-Arms eine Folge-Chemotherapie. 3% der Patienten im Afatinib-Arm und 2% der Patienten im Erlotinib-Arm wurden mit einem TKI behandelt. In der LUX-Lung 8 Studie war somit der Anteil der Patienten zwischen den Therapiearmen bezüglich der Folgetherapien ausgewogen.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS in der LUX-Lung 8 Studie als niedrig eingeschätzt.

Die Ergebnisse zum OS sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 8 (OS-Datenschnitt)	398	307 (77,1)	7,9 [7,2; 8,7]	397	325 (81,9)	6,8 [5,9; 7,8]	0,81 [0,69; 0,95]	0,0077
HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression stratifiziert nach Ethnie; KI: Konfidenzintervall aus Cox-Regression stratifiziert nach Ethnie; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl gestorbener Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); p-Wert aus Logrank-Test stratifiziert nach Ethnie. p-Wert <0,05 fett geschrieben								

Zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes waren 77,1% der Patienten im Afatinib-Arm und 81,9% der Patienten im Erlotinib-Arm verstorben. Das OS der Patienten war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0077$). Das Sterberisiko für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,95]). Das mediane OS war um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate verlängert.

Die im Folgenden dargestellten Kaplan-Meier-Kurven beschreiben das OS unter einer Afatinib-Therapie gegenüber der Erlotinib-Vergleichstherapie zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes.

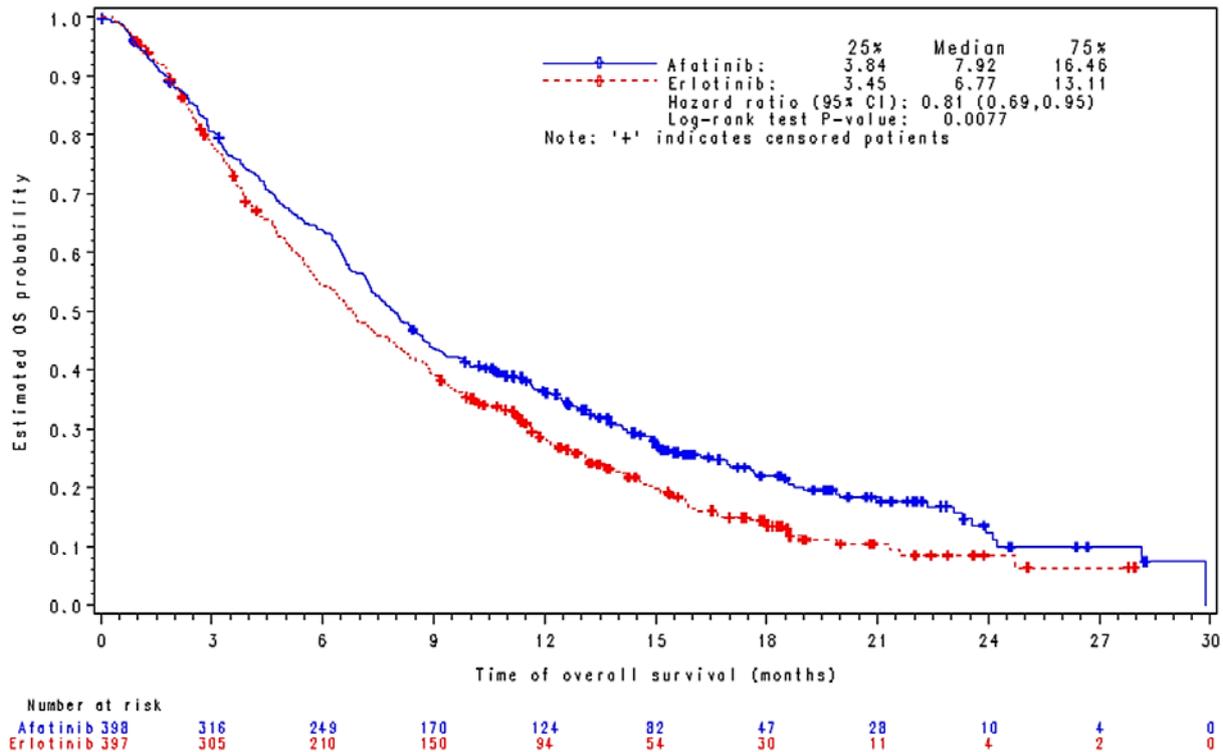


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST- Kriterien Version 1.1 unabhängig beurteilt.
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das unabhängig beurteilte PFS war der primäre Endpunkt der LUX-Lung 8 Studie. Die primäre Analyse wurde nach 414 PFS-Ereignissen durchgeführt (PFS-Datenschnitt). PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Progression der Erkrankung oder dem Tod, falls ein Patient vorher verstarb. Die objektive Tumorprogression wurde verblindet durch eine IRR anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 festgestellt. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt und entsprechend der Zuordnung gemäß Randomisierung analysiert. Die Analyse dieses primären Endpunkts erfolgte gemäß dem vorab erstellten TSAP (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012b). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht, und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, ist auch für den Endpunkt PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Die Ergebnisse bezüglich des PFS werden in Tabelle 4-20 dargelegt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	medianes PFS (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	medianes PFS (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 8 (PFS-Datenschnitt)	335	202 (60,3)	2,4 [1,9; 2,9]	334	212 (63,5)	1,9 [1,9; 2,2]	0,82 [0,68; 0,99]	0,0427
LUX-Lung 8 (OS-Datenschnitt)	398	299 (75,1)	2,6 [2,0; 2,9]	397	306 (77,1)	1,9 [1,9; 2,1]	0,81 [0,69; 0,96]	0,0103

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit PFS-Ereignis; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben).
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse hatten 60,3% der Patienten im Afatinib-Arm und 63,5% der Patienten im Erlotinib-Arm ein PFS-Ereignis (Progression oder Tod). Das PFS war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0427$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 18% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99]). Das mediane PFS war um 0,5 Monate von 1,9 auf 2,4 Monate verlängert.

Dieses Resultat wird durch das Ergebnis der PFS-Analyse zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes bestätigt. Auch hier war das PFS unter Afatinib signifikant länger als unter Erlotinib ($p=0,0103$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses verringerte sich um 19% (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]). Das mediane PFS war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Die im Folgenden dargestellten Kaplan-Meier-Kurven beschreiben das PFS zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes unter Afatinib-Therapie gegenüber der Erlotinib-Vergleichstherapie.

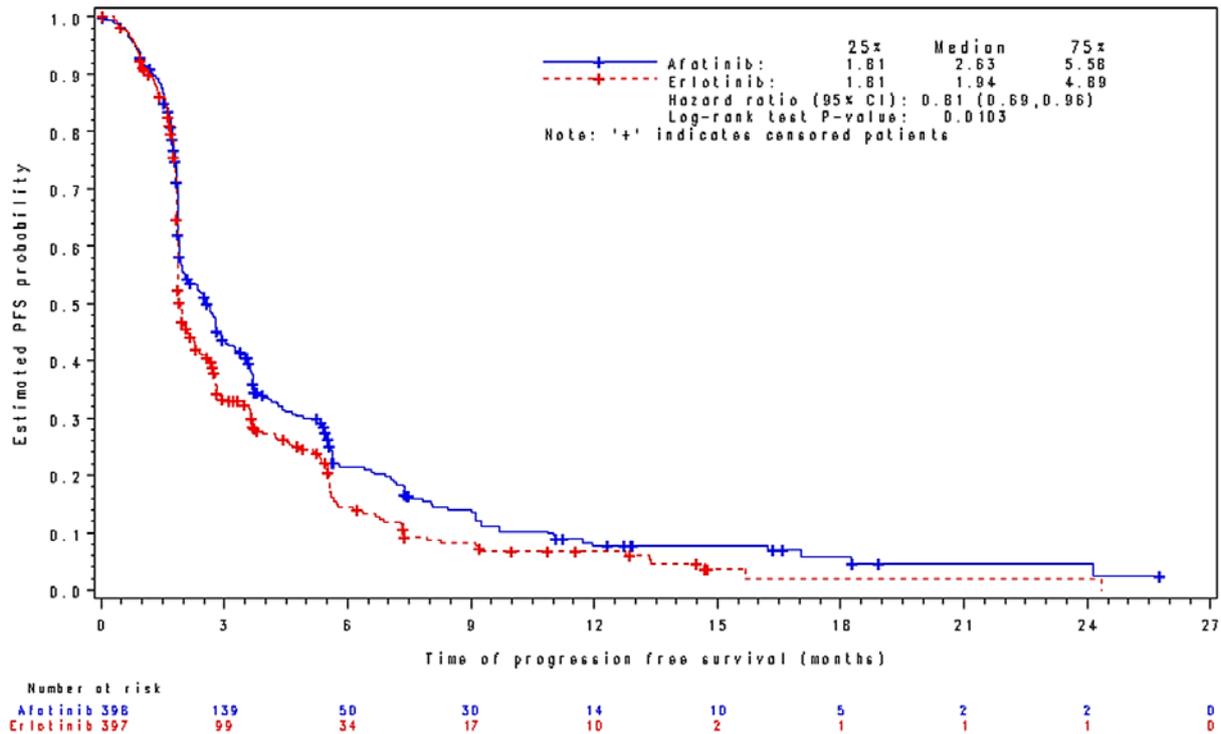


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS (OS-Datenschnitt)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Objektive Ansprechrate

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Objektiven Ansprechrates

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die gemäß zentraler und unabhängiger Beurteilung ein bestätigtes CR oder ein bestätigtes PR erreicht haben (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1).
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); PR: Partial Response (partiell Ansprechen); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.	

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrates 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
LUX-Lung 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ORR wurde durch eine IRR nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 festgestellt, d. h. die Endpunkterheber waren bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt und entsprechend der Zuordnung gemäß Randomisierung analysiert. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist für den Endpunkt ORR von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Die Ergebnisse bezüglich des ORR werden in Tabelle 4-23 dargelegt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib		Erlotinib		Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^b	p-Wert ^a
LUX-Lung 8 (OS-Datenschnitt)	398	22 (5,5)	397	11 (2,8)	2,00 [0,98; 4,05] 2,07 [0,98; 4,34] 0,03 [-0,00; 0,06]	0,0506

^a Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Ethnie
^b unstratifizierte Analyse
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung eine CR oder PR erreicht haben (RECIST Version 1.1); OR: Odds Ratio; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Ergebnisse zur ORR zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Afatinib-Therapie und der Erlotinib-Therapie (p=0,0506). In der Afatinib-Gruppe wiesen 5,5% und in der Erlotinib-Gruppe 2,8% der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf (RR [95%-KI]: 2,00 [0,98; 4,05]/OR [95%-KI]: 2,07 [0,98; 4,34]/RD [95%-KI]: 0,03 [-0,00; 0,06]).

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Krankheitskontrollrate

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Krankheitskontrollrate

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Die DCR war definiert als der Anteil der Patienten, die gemäß zentraler und unabhängiger Beurteilung ein bestätigtes CR, ein bestätigtes PR oder eine SD erreicht haben (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1).
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); PR: Partial Response (partiell Ansprechen); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung).	

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate 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
LUX-Lung 8	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber der DCR waren ebenso wie beim ORR bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt und entsprechend der randomisiert zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist für den Endpunkt DCR von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Die Ergebnisse bezüglich der DCR werden in Tabelle 4-26 dargelegt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib		Erlotinib		Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^b	p-Wert ^a
LUX-Lung 8 (OS- Datenschnitt)	398	201 (50,5)	397	157 (39,5)	1,28 [1,09; 1,49] 1,56 [1,18; 2,07] 0,11 [0,04; 0,18]	0,0019
^a Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Ethnie ^b unstratifizierte Analyse CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung eine CR, PR oder SD erreicht haben (RECIST Version 1.1); OR: Odds Ratio; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung). p-Wert <0,05 fett geschrieben						

Die Ergebnisse der DCR zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Afatinib-Therapie im Vergleich zur Erlotinib-Therapie (p=0,0019). In der Afatinib-Gruppe wiesen 50,5% und in der Erlotinib-Gruppe 39,5% der Patienten eine Krankheitskontrolle auf. Das RR [95%-KI] lag bei 1,28 [1,09; 1,49], das OR [95%-KI] bei 1,56 [1,18; 2,07] und die RD [95%-KI] betrug 0,11 [0,04; 0,18] zugunsten der Afatinib-Therapie.

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	<p>a) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (Responderanalysen).</p> <p>b) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p>
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 8 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 8 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Symptomatik wurde mittels des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus sowie alle drei Wochen während der Follow-up-Phase bewertet. Hierbei handelt es sich um validierte, patientenrelevante und weltweit eingesetzte Instrumente, welche eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung aufweisen (Aaronson et al., 1993; Osoba et al., 1998; Velikova et al., 2012).

Durch die Analyse der Fragebogendaten, einmal hinsichtlich des Erreichens einer Response sowie hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung, können sowohl klinisch relevante Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Symptomatik abgebildet werden. Beide Analysemethoden sind vom IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib (Xalkori®) und Afatinib anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015a).

Aufgrund des Fehlens einer Verblindung wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der LUX-Lung 8 Studie als hoch bewertet. Für die Zeit bis zur Verschlechterung kann zudem von einer Verzerrung zuungunsten von Afatinib ausgegangen werden, da nach einer Krankheitsprogression keine weiteren Fragebogendaten erhoben wurden. Dementsprechend wurde eine größere Zahl von Patienten unter Erlotinib zu diesem Zeitpunkt zensiert und daher die zu erwartende Verschlechterung der Symptomatik nicht mehr erfasst. Somit ist das HR als konservativer Effektschätzer einzustufen.

Die Compliance-Raten für das Ausfüllen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und die EQ-5D-Befragung waren während der Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen hoch (>80% in beiden Behandlungsarmen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zur Symptomatik, die anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 untersucht wurde, seien einige Bemerkungen vorangestellt. Die in den Fragebögen vom Patienten einzuschätzenden Symptome sind differenziert zu betrachten. Sie umfassen sowohl tumorbedingte als auch therapieassoziierte Symptome:

Tumorbedingte Symptome:

Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Bluthusten und Husten

Therapieassoziierte Symptome:

Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie, Schluckbeschwerden.

Die Ergebnisse der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 werden in dieser Nutzenbewertung anhand von Responderanalysen und Analysen der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik wurde anhand der Responderanalysen basierend auf den mittleren Scores (10 Punkte Verbesserung) während des Studienverlaufs analysiert. Die

Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung ist definiert als die Zeit bis zu einer Verschlechterung um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Die beiden Auswertungen bilden unterschiedliche patientenrelevante Nutzenaspekte ab, die jeweils eine eigenständige Berechtigung haben. Die Responderanalysen zeigen die Verbesserung initial bereits vorhandener Symptome an. Dies ist aus Patientensicht ein primäres Therapieziel. Die Zeit bis zur Verschlechterung beschreibt die Verzögerung des Neuaufretens bzw. der Verschlechterung von Symptomen und ist mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden.

Die Ergebnisse für die Symptomskalen getrennt nach den unterschiedlichen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 (Responderanalysen) sowie in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) dargestellt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptom	Afatinib		Erlotinib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^b	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome						
Dyspnoe	340	99 (29,1)	342	89 (26,0)	1,12 [0,88; 1,43] 1,17 [0,83; 1,63] 0,03 [-0,04; 0,10]	0,3662
Fatigue	342	72 (21,1)	342	65 (19,0)	1,11 [0,82; 1,50] 1,14 [0,78; 1,65] 0,02 [-0,04; 0,08]	0,5055
Schlaflosigkeit	341	91 (26,7)	342	72 (21,1)	1,27 [0,97; 1,66] 1,37 [0,96; 1,95] 0,06 [-0,01; 0,12]	0,0831
Schmerzen	343	78 (22,7)	342	88 (25,7)	0,89 [0,68; 1,15] 0,85 [0,60; 1,21] -0,03 [-0,09; 0,03]	0,3631
Therapieassoziierte Symptome						
Appetitverlust	341	55 (16,1)	342	69 (20,2)	0,80 [0,58; 1,10] 0,76 [0,52; 1,13] -0,04 [-0,10; 0,02]	0,1702
Diarrhö	342	14 (4,1)	339	14 (4,1)	0,99 [0,48; 2,05] 0,99 [0,47; 2,11] -0,00 [-0,03; 0,03]	0,9834
Übelkeit und Erbrechen	343	37 (10,8)	342	32 (9,4)	1,15 [0,74; 1,81] 1,17 [0,71; 1,93] 0,01 [-0,03; 0,06]	0,5360
Verstopfung	341	76 (22,3)	342	96 (28,1)	0,79 [0,61; 1,03] 0,74 [0,52; 1,04] -0,06 [-0,12; 0,01]	0,0819
^a Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Ethnie; ^b unstratifizierte Analyse KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben						

Die Responderanalysen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Tabelle 4-29 beschreiben den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik. In der LUX-Lung 8 Studie liegt für kein tumorbedingtes- oder therapieassoziiertes Symptom ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalysen), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptom	Afatinib		Erlotinib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^b	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome						
Dyspnoe	339	78 (23,0)	340	71 (20,9)	1,10 [0,83; 1,47] 1,13 [0,79; 1,63] 0,02 [-0,04; 0,08]	0,5016
Bluthusten	339	27 (8,0)	341	33 (9,7)	0,82 [0,51; 1,33] 0,80 [0,47; 1,37] -0,02 [-0,06; 0,03]	0,4218
Husten	339	117 (34,5)	341	96 (28,2)	1,23 [0,98; 1,54] 1,34 [0,97; 1,86] 0,06 [-0,01; 0,13]	0,0736
Schmerzen (Arm/Schulter)	337	72 (21,4)	339	91 (26,8)	0,80 [0,61; 1,04] 0,74 [0,52; 1,06] -0,06 [-0,12; 0,01]	0,0961
Schmerzen (Brust)	337	80 (23,7)	341	75 (22,0)	1,08 [0,82; 1,42] 1,10 [0,77; 1,58] 0,02 [-0,05; 0,08]	0,5906
Schmerzen (andere)	328	67 (20,4)	326	75 (23,0)	0,89 [0,66; 1,19] 0,86 [0,59; 1,25] -0,03 [-0,09; 0,04]	0,4245
Therapieassoziierte Symptome						
Haarausfall	339	59 (17,4)	339	71 (20,9)	0,83 [0,61; 1,13] 0,79 [0,54; 1,16] -0,04 [-0,10; 0,02]	0,2327
Mundschmerzen	338	15 (4,4)	341	27 (7,9)	0,56 [0,30; 1,04] 0,54 [0,28; 1,04] -0,04 [-0,07; 0,00]	0,0601
Periphere Neuropathie	340	71 (20,9)	341	69 (20,2)	1,03 [0,77; 1,39] 1,04 [0,72; 1,51] 0,01 [-0,05; 0,07]	0,8351
Schluck- beschwerden	340	22 (6,5)	340	27 (7,9)	0,81 [0,47; 1,40] 0,80 [0,45; 1,44] -0,02 [-0,05; 0,02]	0,4568
<p>^a Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Ethnie; ^b unstratifizierte Analyse</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>						

Die Responderanalysen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 in Tabelle 4-30 beschreiben den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik. In der LUX-

Lung 8 Studie liegt für kein tumorbedingtes- oder therapieassoziiertes Symptom ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptom	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib		
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Tumorbedingte Symptome									
Dyspnoe	396	196 (49,5)	3,7	397	193 (48,6)	2,9	0,91	[0,75; 1,12]	0,3680
Fatigue	396	265 (66,9)	1,9	397	273 (68,8)	1,9	0,90	[0,76; 1,07]	0,2225
Schlaflosigkeit	396	194 (49,0)	3,7	397	200 (50,4)	2,8	0,85	[0,70; 1,04]	0,0992
Schmerzen	396	243 (61,4)	2,5	397	232 (58,4)	2,4	0,99	[0,82; 1,18]	0,8690
Therapieassoziierte Symptome									
Appetitverlust	396	250 (63,1)	2,2	397	236 (59,4)	2,0	1,00	[0,83; 1,19]	0,9666
Diarrhö	396	305 (77,0)	1,0	397	227 (57,2)	2,0	1,81	[1,52; 2,15]	<0,0001
Übelkeit und Erbrechen	396	200 (50,5)	3,1	397	199 (50,1)	2,8	0,89	[0,73; 1,08]	0,2426
Verstopfung	396	158 (39,9)	6,2	397	169 (42,6)	4,2	0,76	[0,61; 0,94]	0,0119
HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test. p-Wert <0,05 fett geschrieben									

Für das Symptom Verstopfung war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0119$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 24% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 2,0 Monate von 4,2 auf 6,2 Monate verlängert.

Für das Symptom Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um

81% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,81 [1,52; 2,15]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,0 Monate von 2,0 auf 1,0 Monate verkürzt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptom	Afinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afinib vs. Erlotinib		
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Tumorbedingte Symptome									
Dyspnoe	396	238 (60,1)	2,6	397	244 (61,5)	1,9	0,79	[0,66; 0,94]	0,0078
Bluthusten	396	151 (38,1)	4,9	397	138 (34,8)	5,6	0,95	[0,75; 1,19]	0,6391
Husten	396	180 (45,5)	4,5	397	182 (45,8)	3,6	0,89	[0,72; 1,09]	0,2562
Schmerzen (Arm/Schulter)	396	173 (43,7)	4,4	397	168 (42,3)	4,5	0,94	[0,76; 1,17]	0,5851
Schmerzen (Brust)	396	168 (42,4)	4,7	397	181 (45,6)	3,8	0,81	[0,65; 1,00]	0,0431
Schmerzen (andere)	396	187 (47,2)	3,6	397	182 (45,8)	2,8	0,94	[0,77; 1,16]	0,5731
Therapieassoziierte Symptome									
Haarausfall	396	161 (40,7)	4,9	397	151 (38,0)	4,5	0,88	[0,70; 1,10]	0,2552
Mundschmerzen	396	257 (64,9)	1,9	397	181 (45,6)	3,5	1,59	[1,32; 1,93]	<0,0001
Periphere Neuropathie	396	180 (45,5)	4,0	397	186 (46,9)	2,8	0,86	[0,70; 1,06]	0,1511
Schluckbeschwerden	396	187 (47,2)	3,2	397	161 (40,6)	4,6	1,12	[0,91; 1,38]	0,2859
HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test. p-Wert <0,05 fett geschrieben									

Für das Symptom Dyspnoe war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0078$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afinib verringerte sich

um 21% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Für das Symptom Brustschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0431$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,9 Monate von 3,8 auf 4,7 Monate verlängert.

Für das Symptom Mundschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 59% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,93]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,6 Monate von 3,5 auf 1,9 Monate verkürzt.

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	<p>a) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): Anteil an Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (Responderanalysen).</p> <p>b) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>c) Für die aggregierte Lebensqualitätsskala EQ-5D UK Utility (fünf Dimensionen: Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) sowie für die aggregierte Lebensqualitätsskala EQ-VAS: Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen.</p>
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analogue Scale; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30.	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
LUX-Lung 8 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 8 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 8 (EQ-5D Analysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die HRQoL wurde mittels der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus sowie alle drei Wochen während der Follow-up-Phase bewertet. Hierbei handelt es sich um validierte, patientenrelevante und weltweit eingesetzte Instrumente zur Bewertung der HRQoL, welche eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung aufweisen (Aaronson et al., 1993; Osoba et al., 1998; Velikova et al., 2012).

Die Compliance-Raten für das Ausfüllen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und die EQ-5D-Befragung waren während der Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen hoch (>80% in beiden Behandlungsarmen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c).

Die Auswertung erfolgte analog zu den Symptomskalen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde der Fragebogen vor dem Arztbesuch ausgefüllt. Dennoch ist bei der LUX-Lung 8 Studie aufgrund der unverblindeten Erhebung von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Bei den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores ist wie bei den Symptomskalen durch informative Zensierungen davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Nachteil von Afatinib verzerrt sind, d. h. es handelt sich bei der Betrachtung des HR um einen konservativen Schätzer.

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

Die Ergebnisse für die HRQoL getrennt nach den unterschiedlichen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-35 (Responderanalysen), in Tabelle 4-36 (Zeit bis zur Verschlechterung) sowie in Tabelle 4-37 (HRQoL anhand des EQ-5D Fragebogens) dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lebensqualitäts-skala	Afatinib		Erlotinib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^b	p-Wert ^a
Globaler Gesundheitsstatus	339	56 (16,5)	339	53 (15,6)	1,06 [0,75; 1,49] 1,07 [0,71; 1,61] 0,01 [-0,05; 0,06]	0,7608
Emotionale Funktion	342	69 (20,2)	340	55 (16,2)	1,25 [0,91; 1,72] 1,32 [0,89; 1,95] 0,04 [-0,02; 0,10]	0,1687
Kognitive Funktion	342	60 (17,5)	339	52 (15,3)	1,14 [0,81; 1,60] 1,17 [0,78; 1,76] 0,02 [-0,03; 0,08]	0,4430
Körperliche Funktion	342	51 (14,9)	341	48 (14,1)	1,06 [0,74; 1,53] 1,07 [0,70; 1,64] 0,01 [-0,04; 0,06]	0,7557
Rollenfunktion	342	72 (21,1)	342	61 (17,8)	1,18 [0,87; 1,61] 1,23 [0,84; 1,79] 0,03 [-0,03; 0,09]	0,2876
Soziale Funktion	342	68 (19,9)	340	75 (22,1)	0,90 [0,67; 1,21] 0,88 [0,61; 1,27] -0,02 [-0,08; 0,04]	0,4832

^a Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Ethnie; ^b unstratifizierte Analyse
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Responderanalysen für die HRQoL aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Tabelle 4-35 beschreiben den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität. In der LUX-Lung 8 Studie ergab sich für keine Lebensqualitätsskala ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lebensqualitätsskala	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib		
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	396	236 (59,6)	2,7	397	236 (59,4)	2,6	0,93	[0,78; 1,12]	0,4303
Emotionale Funktion	396	192 (48,5)	3,7	397	202 (50,9)	3,0	0,85	[0,69; 1,03]	0,0967
Kognitive Funktion	396	224 (56,6)	2,8	397	213 (53,7)	2,6	0,95	[0,78; 1,14]	0,5619
Körperliche Funktion	396	217 (54,8)	2,9	397	217 (54,7)	2,6	0,86	[0,71; 1,03]	0,0974
Rollenfunktion	396	237 (59,8)	2,4	397	243 (61,2)	1,9	0,88	[0,73; 1,05]	0,1439
Soziale Funktion	396	238 (60,1)	2,8	397	221 (55,7)	2,6	0,96	[0,80; 1,15]	0,6530

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung für die HRQoL aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Tabelle 4-36 ergaben für keine Lebensqualitätsskala einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lebens- qualitätskala	Afatinib	Erlotinib	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	Mittelwert	Mittelwert	MWD [95%-KI]	p-Wert
EQ-5D UK Utility	0,681	0,636	0,045 [0,018; 0,072]	0,0011
EQ-VAS	65,9	63,6	2,3 [0,8; 3,8]	0,0030

Schätzer aus longitudinale Modell adjustiert für die Stratifizierungsvariable Ethnie; Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit, der mit Hilfe der „area under the curve“ der individuellen Behandlungsprofile unter Verwendung des adjustierten longitudinalen Modells geschätzt wurde.

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala); KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz.

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Ergebnisse zur HRQoL auf Basis des EQ-5D UK Utility Scores zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,0011$) zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib. Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war im Afatinib-Arm um 0,045 höher als im Erlotinib-Arm (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: 0,045 [0,018; 0,072]).

Die Analysen der EQ-VAS ergaben ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,0030$) zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib. Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war dabei im Afatinib-Arm um 2,3 höher als im Erlotinib-Arm (MWD [95%-KI]: 2,3 [0,8; 3,8]).

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der LUX-Lung 8 Studie war die mediane (mittlere) Behandlungszeit zum Zeitpunkt des OS-Datenschnittes im Afatinib-Arm 65 (120,8) Tage und im Erlotinib-Arm 58 (97,2) Tage. Die Afatinib- und Erlotinib-Behandlung erfolgte entweder bis zur Krankheitsprogression oder bis zur nicht tolerierbaren Unverträglichkeit. Im Afatinib-Arm ist durch die Verlängerung der Therapiedauer (aufgrund der Verlängerung der Zeit bis zur Progression) die Beobachtungszeit relativ erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet wird, ist dadurch größer, d. h. die Betrachtung der naiven Anteile der Patienten mit UE ist etwas zuungunsten von Afatinib verzerrt.

Um die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen, wird für den Vergleich der UE die Operationalisierung Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Überlebenszeitanalysen) für die Bewertung des Zusatznutzens dargestellt.

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In die Analyse der UE gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Anzahl der Patienten war geringfügig kleiner als die

Anzahl der randomisierten Patienten. Acht Patienten (Afatinib-Arm: sechs Patienten, Erlotinib-Arm: zwei Patienten) erhielten keine Studienmedikation. In die Analyse der UE gingen alle Ereignisse gemäß Behandlung ein, wobei Ereignisse innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Behandlung auch zu den Ereignissen unter Behandlung gezählt wurden.

Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotential dieser Analysen als hoch einzustufen.

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

Die Ergebnisse für SUE werden nachfolgend in Tabelle 4-40 für die Zeit bis zum ersten Auftreten dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 8	392	173 (44,1)	6,7 [5,7; 10,6]	395	174 (44,1)	6,2 [5,3; 8,3]	0,91 [0,74; 1,13]	0,3931

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Die Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.7 zu entnehmen.

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 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
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 gelten die für die SUE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargelegten Argumente, sodass von einem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunkts auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind der folgenden Tabelle 4-43 für die Zeit bis zum ersten Auftreten zu entnehmen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 8	392	224 (57,1)	3,7 [2,8; 4,3]	395	227 (57,5)	3,0 [2,4; 3,8]	0,90 [0,75; 1,08]	0,2496

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE
UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Die Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.7 zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen 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
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auch für Therapieabbrüche aufgrund von UE gelten die für die SUE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargelegten Argumente, sodass von einem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunkts auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, sind in der folgenden Tabelle 4-46 für die Zeit bis zum ersten Auftreten präsentiert.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 8	392	79 (20,2)	NE [NE; NE]	395	67 (17,0)	20,2 [NE; NE]	1,12 [0,80; 1,55]	0,5105

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen; NE: nicht erreicht; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit bis zum ersten Auftreten von UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 , die in $\geq 5\%$ der Patienten eines Behandlungsarms auftraten, waren definiert als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ (Progression einer malignen Neoplasie [PT], Dyspnoe [PT], Diarrhö [PT], Hautausschlag [PT]).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Die Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.7 zu entnehmen.

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ 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
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auch für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ gelten die für die SUE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargelegten Argumente, sodass von einem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunkts auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ sind in der folgenden Tabelle 4-49 für die Zeit bis zum ersten Auftreten präsentiert.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis	Afatinib			Erlotinib			Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Progression einer malignen Neoplasie (PT)	392	25 (6,4)	NE [NE; NE]	395	16 (4,1)	NE [NE; NE]	1,40 [0,75; 2,64]	0,2897
Dyspnoe (PT)	392	18 (4,6)	NE [NE; NE]	395	32 (8,1)	NE [NE; NE]	0,52 [0,29; 0,93]	0,0260
Diarrhö (PT)	392	42 (10,7)	NE [NE; NE]	395	13 (3,3)	NE [NE; NE]	3,29 [1,77; 6,14]	<0,0001
Hautausschlag (PT)	392	26 (6,6)	NE [NE; NE]	395	42 (10,6)	NE [NE; NE]	0,56 [0,34; 0,91]	0,0179

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$; NE: nicht erreicht; PT: Preferred Term; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Für das UE Progression einer malignen Neoplasie (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das UE Dyspnoe (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zum ersten Auftreten unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0260$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,93]).

Für das UE Hautausschlag (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0179$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,56 [0,34; 0,91]).

Für das UE Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 3,29 [1,77; 6,14]).

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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum

eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Generell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, insbesondere auf Studienebene, kritisch beurteilt werden. Geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppenkategorien, ein Ungleichgewicht bzgl. der Patientencharakteristika zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das IQWiG Methodenpapier 4.2, S. 158ff) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden. Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (<65 vs. ≥65 Jahre), ECOG-PS (0 vs. 1), Region (Europa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Andere) sowie bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (CR/PR vs. SD).

Dabei handelt es sich um die laut Verfo vorgeschriebenen Subgruppenanalysen bezüglich Alter, Geschlecht, Schweregrad und geografischer Region (Länder und Zentren werden abgebildet durch die Regionen) sowie die a priori geplanten und/oder im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen.

Die weiteren im Studienprotokoll spezifizierten Subgruppen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant betrachtet. Die Subgruppenanalysen für Ethnie (ostasiatisch vs. Andere) werden nicht dargestellt, da diese inhaltlich bereits über die Subgruppenanalysen für geografische Region (Europa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Andere) abgedeckt sind. Die Subgruppenanalysen für die Zeit des Ansprechens auf die Erstlinien-Chemotherapie (<16 Wochen vs. >16 Wochen) werden als nicht versorgungsrelevant angesehen. Die Subgruppenanalysen bezüglich Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Mischtyp²⁷) werden nicht dargestellt, da die Subpopulation mit Mischtyp eine zu geringe Patientenzahl (<5% der Gesamtpopulation) aufwies, um einen validen Behandlungsvergleich gewährleisten zu können. Daten zum EGFR-FISH Status liegen nicht vor, sodass keine Subgruppenergebnisse präsentiert werden können. Die Subgruppenanalysen für Symptome bei Baseline (ja vs. nein) waren lediglich für die HRQoL Endpunkte präspezifiziert. Die Ausgangswerte bei Baseline für die Symptome (Husten, Schmerzen und Dyspnoe) und HRQoL (Globaler Gesundheitszustand (QLQ-C30), EQ-5D, EQ-VAS) werden in den Studienberichten dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b). Daher wird auf eine separate Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Im Folgenden (Tabelle 4-51 bis Tabelle 4-71) werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur Subgruppen, die über mehrere Endpunkte hinweg konsistent in eine Richtung eine Effektmodifikation gezeigt haben, aus methodischer Sicht sinnvoll interpretierbar sind (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Im Sinne der Übersichtlichkeit werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p-Wert der Interaktionstests <0,2). Im Text werden speziell die Subgruppen beschrieben, bei denen in einer Subgruppenkategorie das KI die 1 nicht enthält.

Im Hinblick auf die Interpretation zum Problem der Multiplizität seien folgende Bemerkungen vorangestellt: Das erwähnte Problem des multiplen Testens bei der Betrachtung von Subgruppenergebnissen soll anhand einiger Zahlen aus den im Folgenden beschriebenen Subgruppenanalysen konkretisiert werden. Berücksichtigt man alle durchgeführten Subgruppenanalysen, so kommt man auf eine Gesamtzahl von 295 durchgeführten Interaktionstests. Hiervon waren 64 zum Niveau 0,2 signifikant (16 davon zum Niveau 0,05). Diese Zahlen unterscheiden sich nur sehr geringfügig von den rein zufallsbedingt zu erwartenden Zahlen falsch-positiver Ergebnisse. Bei 295 durchgeführten Tests werden 59 zum Niveau von 0,2 (15 zum Niveau von 0,05) falsch-positive Tests erwartet, wenn keinerlei Subgruppeneffekte vorliegen.

²⁷ bestehend aus Plattenepithelkarzinom und anderer/anderen Histologie[n]

Tabelle 4-50: Anzahl der zu erwartenden zufällig signifikanten (falsch positiven) Ergebnisse von Interaktionstests

Durchgeführte IA-Tests N=295	Beobachtete IA-Tests in Kategorie (N)	Erwartete IA-Tests in Kategorie (N)	Differenz
p-Wert <0,2	64	59	5
p-Wert <0,05	16	15	1

IA-Test: Interaktionstest; N: Anzahl Ereignisse

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Anzahl der Hinweise und Belege auf Interaktion mit 64 nur geringfügig größer ist als die 59 Hinweise und Belege auf Interaktion, die bei keinerlei Subgruppeneffekten auf der Basis von falsch-positiven Befunden zu erwarten wären. Ergebnisse aus Subgruppenanalysen sollten daher, wie vorab schon beschrieben, mit Vorsicht interpretiert werden.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben

In Tabelle 4-51 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte OS und PFS aus der LUX-Lung 8 Studie dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-51: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
OS	0,0498	0,7032	0,9088	0,1586	0,1100
PFS	0,7657	0,3863	0,2488	0,0098	0,7128

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression (OS und PFS)

p-Wert <0,05 fett dargestellt

p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt

Endpunkt fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)

Gesamtüberleben

In der Gesamtpopulation konnte ein signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Erlotinib beobachtet werden.

Die Betrachtung der Subgruppen ergab für den Endpunkt OS in der LUX-Lung 8 Studie basierend auf dem OS-Datenschnitt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Alter (Interaktionstest: $p=0,0498$) sowie einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Region (Interaktionstest: $p=0,1586$) und bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,1100$) der Patienten.

In der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib (HR [95%-KI]: 0,68 [0,55; 0,85]). Ebenso war ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib für Patienten aus Asien (HR [95%-KI]: 0,58 [0,42; 0,81]) und für Patienten mit stabiler Erkrankung (HR [95%-KI]: 0,71 [0,56; 0,90]) zu beobachten.

Tabelle 4-52: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 8 Studie

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,0498$)</i>			
<65 Jahre	149/189 (78,8) 8,44	178/210 (84,8) 6,14	0,68 [0,55; 0,85]
≥65 Jahre	158/209 (75,6) 7,43	147/187 (78,6) 7,69	
<i>Region (Interaktionstest: $p=0,1586$)</i>			
Asien	66/94 (70,2) 9,82	78/94 (83,0) 6,90	0,58 [0,42; 0,81]
Europa	205/257 (79,8) 7,59	207/252 (82,1) 6,83	
Nordamerika	26/34 (76,5) 5,93	32/39 (82,1) 5,49	0,81 [0,48; 1,36]
Andere	10/13 (76,9) 7,26	8/12 (66,7) 7,15	
<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,1100$)</i>			
CR/PR	142/186 (76,3) 8,51	143/185 (77,3) 8,38	0,91 [0,72; 1,15]
SD	125/161 (77,6) 7,43	146/167 (87,4) 5,78	
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl gestorbener Patienten; PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)			
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)			

Progressionsfreies Überleben

Wie schon beim OS konnte auch für das PFS in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil von Afatinib beobachtet werden.

Die Betrachtung der Subgruppen ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Region (Interaktionstest: $p=0,0098$). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für keine Subgruppe beobachtet.

Es war ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib für Patienten aus Asien (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,73]) zu beobachten.

Tabelle 4-53: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 8 Studie

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
<i>Region (Interaktionstest: $p=0,0098$)</i>			
Asien	55/94 (58,5) 3,68	74/94 (78,7) 1,87	0,51 [0,36; 0,73]
Europa	209/257 (81,3) 2,50	195/252 (77,4) 1,94	0,89 [0,74; 1,09]
Nordamerika	25/34 (73,5) 2,04	27/39 (69,2) 2,00	1,02 [0,59; 1,76]
Andere	10/13 (76,9) 1,91	10/12 (83,3) 2,89	1,69 [0,67; 4,28]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit PFS-Ereignis Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)			

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zur objektiven Ansprechrate und zur Krankheitskontrollrate

In Tabelle 4-54 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte ORR und DCR aus der LUX-Lung 8 Studie dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $<0,2$), sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Tabelle 4-54: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
ORR	0,7970	0,0844	0,6319	0,8441	0,3719

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
DCR	0,8441	0,4615	0,5760	0,5864	0,6532

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR

p-Wert <0,05 fett dargestellt

p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt

Endpunkt fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ORR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)

Objektive Ansprechrates

Für den Endpunkt ORR ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Subgruppenanalyse ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0844$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Tabelle 4-55: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt objektive Ansprechrates in der Studie LUX-Lung 8

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N (%)	Erlotinib n/N(%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib RR [95%-KI]
<i>Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0844$)</i>			
männlich	15/335 (4,5)	11/331 (3,3)	1,35 [0,63; 2,89]
weiblich	7/63 (11,1)	0/66 (0,0)	15,70 [0,92; 269,35]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung eine CR oder PR erreicht haben (RECIST Version 1.1); RR: Relatives Risiko
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)

Krankheitskontrollrate

Für den Endpunkt DCR ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Die Subgruppenanalyse ergab weder einen Beleg noch einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Symptomatik

Die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasste Symptomatik wurde in den Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen) und Zeit bis zur Verschlechterung untersucht.

Operationalisierung: Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Responderanalysen)

In Tabelle 4-56 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der Operationalisierung der Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik für die Studie LUX-Lung 8 dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-57 dargestellt.

Tabelle 4-56: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen)

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Tumorbedingte Symptome					
Dyspnoe	0,9254	0,5160	0,0379	0,0417	0,6735
Fatigue	0,8082	0,1810	0,2395	0,2530	0,9544
Schlaflosigkeit	0,9818	0,2810	0,9484	0,0770	0,4387
Schmerzen	0,7858	0,2880	0,0439	0,3723	0,6499
Therapieassoziierte Symptome					
Appetitverlust	0,9801	0,2844	0,2831	0,1507	0,2192
Diarrhö	0,2325	0,6637	0,7486	0,6903	0,2405
Übelkeit und Erbrechen	0,6165	0,6189	0,4583	0,2161	0,7671
Verstopfung	0,6372	0,4575	0,6290	0,6667	0,4527
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR p-Wert <0,05 fett dargestellt p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt Symptom fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation. CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)					

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Dyspnoe ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich durch ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0379$) und Region (Interaktionstest: $p=0,0417$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für keine Subgruppe beobachtet.

Ein statistisch signifikanter Vorteil wurde nur zugunsten von Afatinib für Patienten aus Nordamerika (RR [95%-KI]: 4,02 [1,24; 13,09]) beobachtet.

Fatigue

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Fatigue ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1810$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Schlaflosigkeit

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Schlaflosigkeit ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Region (Interaktionstest: $p=0,0770$) beobachtet. Für Patienten aus Europa (RR [95%-KI]: 1,50 [1,05; 2,13]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Schmerzen

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Schmerzen ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0439$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für keine Subgruppe beobachtet. Für Patienten mit ECOG-PS 0 (RR [95%-KI]: 0,57 [0,34; 0,96]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib.

Therapieassoziierte Symptome

Appetitverlust

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Appetitverlust ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Region (Interaktionstest: $p=0,1507$) beobachtet. Für Patienten aus Asien (RR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,83]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib.

Diarrhö

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Diarrhö ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Übelkeit und Erbrechen

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Verstopfung

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Verstopfung ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Tabelle 4-57: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Erlotinib n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib RR [95%-KI]
Dyspnoe	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0379$)</i>			
	ECOG-PS=0	23/114 (20,2)	33/121 (27,3)	0,74 [0,46; 1,18]
	ECOG-PS=1	74/223 (33,2)	55/220 (25,0)	1,33 [0,99; 1,78]
	<i>Region (Interaktionstest: $p=0,0417$)</i>			
	Asien	22/87 (25,3)	27/85 (31,8)	0,80 [0,49; 1,28]
	Europa	59/213 (27,7)	55/213 (25,8)	1,07 [0,78; 1,47]
	Nordamerika	11/31 (35,5)	3/34 (8,8)	4,02 [1,24; 13,09]
	Andere	7/9 (77,8)	4/10 (40,0)	1,94 [0,84; 4,48]
Fatigue	<i>Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1810$)</i>			
	männlich	60/287 (20,9)	59/288 (20,5)	1,02 [0,74; 1,41]
	weiblich	12/55 (21,8)	6/54 (11,1)	1,96 [0,79; 4,85]

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Erlotinib n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib RR [95%-KI]
Schlaflosigkeit	<i>Region (Interaktionstest: p=0,0770)</i>			
	Asien	19/88 (21,6)	16/85 (18,8)	1,15 [0,63; 2,08]
	Europa	60/213 (28,2)	40/213 (18,8)	1,50 [1,05; 2,13]
	Nordamerika	7/31 (22,6)	14/34 (41,2)	0,55 [0,26; 1,18]
	Andere	5/9 (55,6)	2/10 (20,0)	2,78 [0,71; 10,94]
Schmerzen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0439)</i>			
	ECOG-PS=0	18/115 (15,7)	33/121 (27,3)	0,57 [0,34; 0,96]
	ECOG-PS=1	59/225 (26,2)	54/220 (24,5)	1,07 [0,78; 1,47]
Therapieassoziierte Symptome				
Appetitverlust	<i>Region (Interaktionstest: p=0,1507)</i>			
	Asien	12/87 (13,8)	26/85 (30,6)	0,45 [0,24; 0,83]
	Europa	34/214 (15,9)	35/213 (16,4)	0,97 [0,63; 1,49]
	Nordamerika	6/31 (19,4)	6/34 (17,6)	1,10 [0,39; 3,05]
	Andere	3/9 (33,3)	2/10 (20,0)	1,67 [0,36; 7,82]
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

Operationalisierung: Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13, Responderanalysen)

In Tabelle 4-58 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens in der Operationalisierung der Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik für die Studie LUX-Lung 8 dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalysen)

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Tumorbedingte Symptome					
Dyspnoe	0,4653	0,9657	0,1962	0,3996	0,8385
Bluthusten	0,7909	0,9642	0,2221	0,4920	0,7726
Husten	0,7973	0,2581	0,0118	0,7224	0,8746
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,6418	0,1243	0,8992	0,1680	0,8304
Schmerzen (Brust)	0,5838	0,0726	0,6233	0,9999	0,0155
Schmerzen (andere)	0,7436	0,2308	0,6076	0,0684	0,3192
Therapieassoziierte Symptome					
Haarausfall	0,4917	0,6254	0,2436	0,3585	0,8967
Mundschmerzen	0,8693	0,6037	0,1295	0,5530	0,0838
Periphere Neuropathie	0,6524	0,7262	0,9524	0,0297	0,8653
Schluckbeschwerden	0,2942	0,5038	0,3254	0,5728	0,1541
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR p-Wert <0,05 fett dargestellt p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt Symptom fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation. CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)					

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Dyspnoe ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1962) beobachtet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Bluthusten

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Bluthusten ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Husten

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Husten ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0118$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für keine Subgruppe beobachtet. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib ergab sich für Patienten mit ECOG-PS 1 (RR [95%-KI]: 1,51 [1,14; 1,99]).

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Schmerzen (Arm/Schulter) ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1243$) und Region (Interaktionstest: $p=0,1680$) beobachtet. Für männliche Patienten (RR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]) sowie Patienten aus Europa (RR [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,95]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib.

Schmerzen (Brust)

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Brustschmerzen ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,0155$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0726$) beobachtet. Für Patienten mit CR oder PR als bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie (RR [95%-KI]: 1,52 [1,02; 2,27]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib. In den Subgruppen nach Geschlecht ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schmerzen (andere)

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Schmerzen (andere) ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Region (Interaktionstest: $p=0,0648$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Therapieassoziierte Symptome

Haarausfall

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Haarausfall ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Mundschmerzen

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Mundschmerzen ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,1295$) und bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,0838$) beobachtet. Für Patienten mit ECOG-PS 1 (RR [95%-KI]: 0,39 [0,18; 0,88]) und SD (RR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,80]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib.

Periphere Neuropathie

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms periphere Neuropathie ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für Region (Interaktionstest: $p=0,0297$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet. Für Patienten aus Nordamerika (RR [95%-KI]: 4,61 [1,45; 14,65]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Schluckbeschwerden

Für die klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Schluckbeschwerden ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,1541$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Tabelle 4-59: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalysen)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Erlotinib	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib RR [95%-KI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Dyspnoe	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,1962$)</i>			
	ECOG-PS=0	18/113 (15,9)	24/121 (19,8)	0,80 [0,46; 1,40]
	ECOG-PS=1	58/223 (26,0)	46/218 (21,1)	1,23 [0,88; 1,73]
Husten	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0118$)</i>			
	ECOG-PS=0	29/112 (25,9)	39/121 (32,2)	0,80 [0,54; 1,21]
	ECOG-PS=1	88/224 (39,3)	57/219 (26,0)	1,51 [1,14; 1,99]

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Erlotinib n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib RR [95%-KI]
Schmerzen (Arm/Schulter)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1243)</i>			
	männlich	56/282 (19,9)	79/287 (27,5)	0,72 [0,53; 0,97]
	weiblich	16/55 (29,1)	12/52 (23,1)	1,26 [0,66; 2,40]
	<i>Region (Interaktionstest: p=0,1680)</i>			
	Asien	20/87 (23,0)	23/85 (27,1)	0,85 [0,51; 1,43]
	Europa	37/210 (17,6)	57/212 (26,9)	0,66 [0,45; 0,95]
Schmerzen (Brust)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0726)</i>			
	männlich	68/282 (24,1)	57/288 (19,8)	1,22 [0,89; 1,66]
	weiblich	12/55 (21,8)	18/53 (34,0)	0,64 [0,34; 1,20]
	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0155)</i>			
	CR/PR	46/157 (29,3)	31/161 (19,3)	1,52 [1,02; 2,27]
	SD	25/140 (17,9)	35/141 (24,8)	0,72 [0,46; 1,14]
Schmerzen (andere)	<i>Region (Interaktionstest: p=0,0684)</i>			
	Asien	20/84 (23,8)	18/82 (22,0)	1,08 [0,62; 1,90]
	Europa	34/204 (16,7)	48/204 (23,5)	0,71 [0,48; 1,05]
	Nordamerika	11/31 (35,5)	4/30 (13,3)	2,66 [0,95; 7,44]
	Andere	2/9 (22,2)	5/10 (50,0)	0,44 [0,11; 1,75]
Therapieassoziierte Symptome				
Mundschmerzen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1295)</i>			
	ECOG-PS=0	7/113 (6,2)	7/121 (5,8)	1,07 [0,39; 2,96]
	ECOG-PS=1	8/222 (3,6)	20/219 (9,1)	0,39 [0,18; 0,88]
	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0838)</i>			
	CR/PR	10/158 (6,3)	12/161 (7,5)	0,85 [0,38; 1,91]
	SD	3/139 (2,2)	13/141 (9,2)	0,23 [0,07; 0,80]
Periphere Neuropathie	<i>Region (Interaktionstest: p=0,0297)</i>			
	Asien	15/88 (17,0)	21/85 (24,7)	0,69 [0,38; 1,25]
	Europa	41/212 (19,3)	41/213 (19,2)	1,00 [0,68; 1,48]
	Nordamerika	13/31 (41,9)	3/33 (9,1)	4,61 [1,45; 14,65]
	Andere	2/9 (22,2)	4/10 (40,0)	0,56 [0,13; 2,34]

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Erlotinib n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib RR [95%-KI]
Schluck- beschwerden	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,1541)</i>			
	CR/PR	12/158 (7,6)	9/160 (5,6)	1,35 [0,59; 3,11]
	SD	8/141 (5,7)	14/141 (9,9)	0,57 [0,25; 1,32]
CR: complete response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PR: partial response (partiellies Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Neben der Verbesserung genereller Symptome einer Krebserkrankung, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, wurde auch die Zeit bis zur Verschlechterung als relevante Operationalisierung betrachtet. In Tabelle 4-60 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt in dieser Operationalisierung dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab (p-Wert des Interaktionstests <0,2), werden im Folgenden beschrieben und sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Tumorbedingte Symptome					
Dyspnoe	0,2641	0,7481	0,8644	0,7061	0,5333
Fatigue	0,0754	0,6145	0,6221	0,0914	0,1842
Schlaflosigkeit	0,3294	0,6937	0,4415	0,4201	0,7243
Schmerzen	0,1663	0,2254	0,6282	0,9028	0,3793
Therapieassoziierte Symptome					
Appetitverlust	0,7607	0,7174	0,4677	0,5963	0,5663
Diarrhö	0,9037	0,7055	0,2220	0,6085	0,8669

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Übelkeit und Erbrechen	0,0171	0,2149	0,7655	0,7568	0,7604
Verstopfung	0,8154	0,0816	0,1372	0,5482	0,3228

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression
p-Wert <0,05 fett dargestellt
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt
Symptom fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Fatigue

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: p=0,0754), für Region (Interaktionstest: p=0,0914) und für bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,1842) beobachtet. Für Patienten unter 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,77 [0,60; 0,98]) sowie für Patienten aus Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,45 [0,25; 0,83]) ergab sich ein signifikanter Vorteil für Afatinib. In den Subgruppenkategorien nach bestem Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schlaflosigkeit

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Schmerzen

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1663$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Therapieassoziierte Symptome

Appetitverlust

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Diarrhö

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhö ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Übelkeit und Erbrechen

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für Alter (Interaktionstest: $p=0,0171$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet. Für Patienten unter 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

Verstopfung

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Verstopfung ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0816$) sowie ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,1372$) beobachtet. Für weibliche Patienten (HR [95%-KI]: 0,49 [0,29; 0,85]) sowie Patienten mit einem ECOG-PS 0 (HR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,88]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

Tabelle 4-61: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
Fatigue	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0754)</i>			
	< 65 Jahre	112/189 (59,3) 2,56	147/210 (70,0) 1,87	0,77 [0,60; 0,98]
	≥ 65 Jahre	153/207 (73,9) 1,84	126/187 (67,4) 1,87	1,03 [0,81; 1,30]
	<i>Region (Interaktionstest: p=0,0914)</i>			
	Asien	62/94 (66,0) 1,87	65/94 (69,1) 1,87	0,85 [0,60; 1,20]
	Europa	177/255 (69,4) 1,87	174/252 (69,0) 1,87	0,96 [0,78; 1,19]
	Nordamerika	20/34 (58,8) 2,89	30/39 (76,9) 1,87	0,45 [0,25; 0,83]
	Andere	6/13 (46,2) 1,87	4/12 (33,3) 8,28	2,46 [0,61; 9,84]
	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,1842)</i>			
	CR/PR	126/184 (68,5) 1,84	122/185 (65,9) 1,94	1,06 [0,82; 1,35]
SD	107/161 (66,5) 1,91	115/167 (68,9) 1,87	0,82 [0,63; 1,06]	
Schmerzen	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1663)</i>			
	<65 Jahre	103/189 (54,5) 2,79	122/210 (58,1) 2,53	0,86 [0,66; 1,13]
	≥65 Jahre	140/207 (67,6) 1,97	110/187 (58,8) 1,94	1,09 [0,85; 1,40]
Therapieassoziierte Symptome				
Übelkeit und Erbrechen	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0171)</i>			
	< 65 Jahre	88/189 (46,6) 4,14	117/210 (55,7) 2,50	0,71 [0,54; 0,94]
	≥ 65 Jahre	112/207 (54,1) 2,86	82/187 (43,9) 3,94	1,14 [0,86; 1,52]
Verstopfung	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0816)</i>			
	männlich	134/334 (40,1) 5,68	137/331 (41,4) 5,06	0,83 [0,65; 1,05]
	weiblich	24/62 (38,7) 6,24	32/66 (48,5) 2,69	0,49 [0,29; 0,85]
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1372)</i>			
	ECOG-PS=0	36/126 (28,6) 16,59	52/134 (38,8) 5,62	0,57 [0,37; 0,88]
ECOG-PS=1	120/267 (44,9) 4,40	117/262 (44,7) 3,48	0,83 [0,64; 1,08]	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation.				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

Neben der Verbesserung genereller Symptome einer Krebserkrankung, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13, wurde auch die Zeit bis zur Verschlechterung als relevante Operationalisierung betrachtet. In Tabelle 4-62 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt in dieser Operationalisierung dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmofifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), werden im Folgenden beschrieben und sind in Tabelle 4-63 zusammengefasst.

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Tumorbedingte Symptome					
Dyspnoe	0,9458	0,9369	0,3425	0,1059	0,2698
Bluthusten	0,0874	0,0712	0,6023	0,3005	0,4673
Husten	0,5551	0,4840	0,5822	0,7787	0,7793
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,8836	0,0272	0,6091	0,6694	0,2580
Schmerzen (Brust)	0,0822	0,4840	0,3615	0,8287	0,9973
Schmerzen (andere)	0,2093	0,1315	0,5842	0,2213	0,4294
Therapieassoziierte Symptome					
Haarausfall	0,1066	0,5532	0,9568	0,8904	0,1372
Mundschmerzen	0,6731	0,5599	0,0473	0,4801	0,6591

Symptom	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Periphere Neuropathie	0,1090	0,2919	0,9850	0,2599	0,5058
Schluckbeschwerden	0,0778	0,0687	0,6252	0,6252	0,4855

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression
p-Wert <0,05 fett dargestellt
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt
Symptom fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Region (Interaktionstest: $p=0,1059$) beobachtet. Für Patienten aus Asien (HR [95%-KI]: 0,62 [0,43; 0,90]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

Bluthusten

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Bluthusten ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,0874$) sowie Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0712$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Husten

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Husten ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen (Arm/Schulter) ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0272$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet. Für weibliche Patienten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,94]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Schmerzen (Brust)

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Brustschmerzen ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,0822$) beobachtet. Für Patienten unter 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,66 [0,49; 0,90]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Schmerzen (andere)

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen (andere) ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1315$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Therapieassoziierte Symptome

Haarausfall

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Haarausfall ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1066$) sowie für bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,1372$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Mundschmerzen

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Mundschmerzen ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0473$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet. Sowohl für Patienten mit ECOG-PS 0 (HR [95%-KI]: 2,11 [1,47; 3,03]) als auch ECOG-PS 1 (HR [95%-KI]: 1,38 [1,10; 1,73]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib.

Periphere Neuropathie

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1090$) beobachtet. Für Patienten unter 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,74 [0,55; 0,99]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Schluckbeschwerden

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schluckbeschwerden ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,0778$) und Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0687$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Tabelle 4-63: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
Dyspnoe	<i>Region (Interaktionstest: $p=0,1059$)</i>			
	Asien	53/94 (56,4) 2,76	62/94 (66,0) 1,87	0,62 [0,43; 0,90]
	Europa	158/255 (62,0) 2,56	146/252 (57,9) 2,20	0,92 [0,73; 1,16]
	Nordamerika	23/34 (67,6) 2,60	27/39 (69,2) 1,87	0,63 [0,35; 1,11]
	Andere	4/13 (30,8) 4,80	9/12 (75,0) 1,89	0,44 [0,14; 1,45]
Bluthusten	<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,0874$)</i>			
	< 65 Jahre	65/189 (34,4) 7,43	80/210 (38,1) 4,53	0,80 [0,57; 1,11]
	≥ 65 Jahre	86/207 (41,5) 4,67	58/187 (31,0) 11,07	1,16 [0,83; 1,61]
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0712$)</i>			
	männlich	135/334 (40,4) 4,90	116/331 (35,0) 5,62	1,03 [0,80; 1,32]
weiblich	16/62 (25,8) NE	22/66 (33,3) 6,41	0,57 [0,30; 1,09]	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
Schmerzen (Arm/Schulter)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0272)</i>			
	männlich	151/334 (45,2) 4,30	137/331 (41,4) 5,62	1,04 [0,83; 1,31]
	weiblich	22/62 (35,5) 6,67	31/66 (47,0) 2,33	0,54 [0,31; 0,94]
Schmerzen (Brust)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0822)</i>			
	< 65 Jahre	77/189 (40,7) 4,63	103/210 (49,0) 3,06	0,66 [0,49; 0,90]
	≥ 65 Jahre	91/207 (44,0) 4,73	78/187 (41,7) 4,73	0,97 [0,72; 1,31]
Schmerzen (andere)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1315)</i>			
	männlich	160/334 (47,9) 3,42	150/331 (45,3) 2,83	1,00 [0,80; 1,25]
	weiblich	27/62 (43,5) 4,07	32/66 (48,5) 2,07	0,68 [0,41; 1,14]
Therapieassoziierte Symptome				
Haarausfall	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1066)</i>			
	< 65 Jahre	72/189 (38,1) 6,51	88/210 (41,9) 3,75	0,73 [0,53; 1,00]
	≥ 65 Jahre	89/207 (43,0) 4,90	63/187 (33,7) 6,37	1,08 [0,78; 1,49]
	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,1372)</i>			
	CR/PR	69/184 (37,5) 5,68	75/185 (40,5) 4,53	0,74 [0,53; 1,03]
SD	69/161 (42,9) 4,76	58/167 (34,7) 4,70	1,02 [0,72; 1,45]	
Mundschmerzen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0473)</i>			
	ECOG-PS=0	80/126 (63,5) 1,91	47/134 (35,1) 6,28	2,11 [1,47; 3,03]
	ECOG-PS=1	174/267 (65,2) 1,71	134/262 (51,1) 2,56	1,38 [1,10; 1,73]
Periphere Neuropathie	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1090)</i>			
	< 65 Jahre	79/189 (41,8) 4,53	106/210 (50,5) 2,79	0,74 [0,55; 0,99]
	≥ 65 Jahre	101/207 (48,8) 3,71	80/187 (42,8) 4,63	1,04 [0,77; 1,40]

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
Schluck- beschwerden	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0778)</i>			
	< 65 Jahre	83/189 (43,9) 4,14	93/210 (44,3) 3,81	0,93 [0,69; 1,25]
	≥ 65 Jahre	104/207 (50,2) 2,83	68/187 (36,4) 5,59	1,36 [1,00; 1,85]
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0687)</i>			
männlich	158/334 (47,3) 3,06	130/331 (39,3) 4,73	1,21 [0,96; 1,53]	
weiblich	29/62 (46,8) 4,07	31/66 (47,0) 2,33	0,74 [0,45; 1,23]	
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; PR: Partial Response (partielles Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation;.				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Operationalisierung: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Responderanalysen)

In Tabelle 4-64 sind die p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zur Verbesserung der HRQoL aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 8 Studie in Tabelle 4-65 beschrieben.

Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen)

Lebensqualitätsskala	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Globaler Gesundheitsstatus	0,1182	0,4966	0,4754	0,5812	0,4854
Emotionale Funktion	0,2821	0,6550	0,9254	0,1073	0,9973
Kognitive Funktion	0,8703	0,3640	0,1835	0,6842	0,7180
Körperliche Funktion	0,4638	0,1553	0,1917	0,0304	0,9873
Rollenfunktion	0,4904	0,0179	0,5416	0,2673	0,2650
Soziale Funktion	0,1093	0,4416	0,9143	0,0583	0,0243

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR

p-Wert <0,05 fett dargestellt

p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt

Kategorie fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)

Globaler Gesundheitsstatus

Für die klinisch relevante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1182$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Emotionale Funktion

Für die klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Region (Interaktionstest: $p=0,1073$) beobachtet. Für Patienten aus Europa (RR [95%-KI]: 1,50 [1,01; 2,23]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Kognitive Funktion

Für die klinisch relevante Verbesserung der kognitiven Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,1835$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Körperliche Funktion

Für die klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für Region (Interaktionstest: $p=0,0304$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1553$) sowie für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,1917$) beobachtet. In den Subgruppen nach Geschlecht und ECOG-PS ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten aus Asien (RR [95%-KI]: 0,45 [0,21; 1,00]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib.

Rollenfunktion

Für die klinisch relevante Verbesserung der Rollenfunktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0179$). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet. Für weibliche Patienten (RR [95%-KI]: 2,95 [1,27; 6,85]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Soziale Funktion

Für die klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,0243$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1093$) und für Region (Interaktionstest: $p=0,0583$) beobachtet. Für Patienten aus Asien (RR [95%-KI]: 0,51 [0,29; 0,92]) sowie Patienten mit SD (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,90]) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Afatinib. In den Subgruppen nach Alter ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-65: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen)

Lebensqualitäts- skala	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Erlotinib	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1182)</i>			
	< 65 Jahre	28/164 (17,1)	37/186 (19,9)	0,86 [0,55; 1,34]
	≥ 65 Jahre	28/175 (16,0)	16/153 (10,5)	1,53 [0,86; 2,72]
Emotionale Funktion	<i>Region (Interaktionstest: p=0,1073)</i>			
	Asien	6/88 (6,8)	10/84 (11,9)	0,57 [0,22; 1,51]
	Europa	50/214 (23,4)	33/212 (15,6)	1,50 [1,01; 2,23]
	Nordamerika	11/31 (35,5)	7/34 (20,6)	1,72 [0,76; 3,89]
	Andere	2/9 (22,2)	5/10 (50,0)	0,44 [0,11; 1,75]
Kognitive Funktion	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1835)</i>			
	ECOG-PS=0	12/115 (10,4)	17/119 (14,3)	0,73 [0,37; 1,46]
	ECOG-PS=1	45/224 (20,1)	35/219 (16,0)	1,26 [0,84; 1,88]
Körperliche Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1553)</i>			
	männlich	38/287 (13,2)	41/287 (14,3)	0,93 [0,62; 1,40]
	weiblich	13/55 (23,6)	7/54 (13,0)	1,82 [0,79; 4,22]
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1917)</i>			
	ECOG-PS=0	15/115 (13,0)	10/120 (8,3)	1,57 [0,73; 3,34]
	ECOG-PS=1	33/224 (14,7)	37/220 (16,8)	0,88 [0,57; 1,35]
	<i>Region (Interaktionstest: p=0,0304)</i>			
	Asien	8/88 (9,1)	17/85 (20,0)	0,45 [0,21; 1,00]
	Europa	30/214 (14,0)	26/212 (12,3)	1,14 [0,70; 1,87]
Nordamerika	9/31 (29,0)	3/34 (8,8)	3,29 [0,98; 11,06]	
Andere	4/9 (44,4)	2/10 (20,0)	2,22 [0,53; 9,37]	
Rollenfunktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0179)</i>			
	männlich	54/287 (18,8)	55/288 (19,1)	0,99 [0,70; 1,38]
	weiblich	18/55 (32,7)	6/54 (11,1)	2,95 [1,27; 6,85]

Lebensqualitäts- skala	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Erlotinib	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]
Soziale Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1093)</i>			
	< 65 Jahre	40/165 (24,2)	40/186 (21,5)	1,13 [0,77; 1,66]
	≥ 65 Jahre	28/177 (15,8)	35/154 (22,7)	0,70 [0,44; 1,09]
	<i>Region (Interaktionstest: p=0,0583)</i>			
	Asien	14/88 (15,9)	26/84 (31,0)	0,51 [0,29; 0,92]
	Europa	42/214 (19,6)	41/212 (19,3)	1,01 [0,69; 1,49]
	Nordamerika	11/31 (35,5)	6/34 (17,6)	2,01 [0,84; 4,79]
	Andere	1/9 (11,1)	2/10 (20,0)	0,56 [0,06; 5,14]
	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0243)</i>			
	CR/PR	34/159 (21,4)	29/161 (18,0)	1,19 [0,76; 1,85]
SD	23/141 (16,3)	40/140 (28,6)	0,57 [0,36; 0,90]	
<p>CR: Complete Resposne (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); RR: Relatives Risiko; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)</p> <p>Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)</p>				

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

In Tabelle 4-66 wurden die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zusammengefasst.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 8 Studie in Tabelle 4-67 beschrieben.

Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30

Lebensqualitätsskala	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Globaler Gesundheitsstatus	0,6499	0,7363	0,3803	0,5306	0,8225
Emotionale Funktion	0,1694	0,6960	0,9715	0,5541	0,6980
Kognitive Funktion	0,3692	0,1910	0,1455	0,4379	0,8639
Körperliche Funktion	0,2888	0,1309	0,2398	0,9277	0,3640
Rollenfunktion	0,5475	0,2820	0,9320	0,1264	0,4606
Soziale Funktion	0,1662	0,5708	0,1604	0,8190	0,3998

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression
p-Wert <0,05 fett dargestellt
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv dargestellt
Kategorie fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung)

Globaler Gesundheitsstatus

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Emotionale Funktion

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des emotionalen Gesundheitsstatus ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: p=0,1694) beobachtet. Für Patienten unter 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,99]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Kognitive Funktion

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1910) sowie für ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1455) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Körperliche Funktion

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1309$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Rollenfunktion

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Region (Interaktionstest: $p=0,1264$) beobachtet. Für Patienten aus anderen Regionen (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,79]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Soziale Funktion

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1662$) sowie für ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,1604$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Tabelle 4-67: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 8 Studie zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogens EORTC QLQ-C30

Lebensqualitäts- skala	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Erlotinib	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
		n/N (%) Median (Monate)	n/N (%) Median (Monate)	
Emotionale Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,1694$)</i>			
	< 65 Jahre	83/189 (43,9) 4,53	113/210 (53,8) 2,89	0,74 [0,56; 0,99]
	≥ 65 Jahre	109/207 (52,7) 3,06	89/187 (47,6) 2,96	

Lebensqualitäts- skala	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Erlotinib	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib
		n/N (%) Median (Monate)	n/N (%) Median (Monate)	HR [95%-KI]
Kognitive Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1910)</i>			
	männlich	188/334 (56,3) 2,79	172/331 (52,0) 2,69	1,01 [0,82; 1,24]
	weiblich	36/62 (58,1) 2,86	41/66 (62,1) 1,91	0,72 [0,46; 1,13]
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1455)</i>			
	ECOG-PS=0	70/126 (55,6) 2,83	62/134 (46,3) 3,22	1,18 [0,84; 1,66]
	ECOG-PS=1	154/267 (57,7) 2,63	150/262 (57,3) 1,97	0,86 [0,68; 1,08]
Körperliche Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1309)</i>			
	männlich	184/334 (55,1) 2,89	178/331 (53,8) 2,76	0,91 [0,74; 1,11]
	weiblich	33/62 (53,2) 3,42	39/66 (59,1) 1,91	0,63 [0,40; 1,01]
Rollenfunktion	<i>Region (Interaktionstest: p=0,1264)</i>			
	Asien	55/94 (58,5) 2,79	58/94 (61,7) 1,91	0,77 [0,53; 1,12]
	Europa	157/255 (61,6) 2,17	150/252 (59,5) 2,14	0,96 [0,76; 1,20]
	Nordamerika	22/34 (64,7) 2,37	26/39 (66,7) 2,27	1,03 [0,58; 1,83]
	Andere	3/13 (23,1) 5,72	9/12 (75,0) 1,00	0,17 [0,04; 0,79]
Soziale Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1662)</i>			
	< 65 Jahre	107/189 (56,6) 2,92	124/210 (59,0) 2,50	0,84 [0,65; 1,09]
	≥ 65 Jahre	131/207 (63,3) 2,66	97/187 (51,9) 2,69	1,10 [0,84; 1,42]
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1604)</i>			
	ECOG-PS=0	70/126 (55,6) 3,71	77/134 (57,5) 2,73	0,78 [0,56; 1,08]
ECOG-PS=1	167/267 (62,5) 2,33	144/262 (55,0) 2,50	1,05 [0,84; 1,32]	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen

In Tabelle 4-68 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , sowie Therapieabbrüche aufgrund UE jeweils in der Operationalisierung Zeit bis zum ersten Auftreten dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$), sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Zeit bis zum ersten Auftreten)

UE	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
SUE	0,6474	0,6959	0,5333	0,7484	0,0175
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,8114	0,4109	0,3479	0,9220	0,6022
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,1376	0,9595	0,2371	0,4033	0,3714

¹ <65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1 ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression
p-Wert $< 0,05$ fett dargestellt
p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ fett und kursiv dargestellt
UE fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,0175$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet. Für Patienten mit SD (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,93]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg oder ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1376$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Tabelle 4-69: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppe für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 8 Studie

UE	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
SUE	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,0175$)</i>			
	CR/PR	85/183 (46,4) 6,90	72/185 (38,9) 8,34	1,16 [0,85; 1,59]
	SD	62/160 (38,8) 9,72	80/165 (48,5) 4,86	0,67 [0,48; 0,93]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,1376$)</i>			
	< 65 Jahre	31/185 (16,8) NE	37/209 (17,7) NE	0,85 [0,53; 1,37]
	≥ 65 Jahre	48/207 (23,2) 11,04	30/186 (16,1) 20,24	1,36 [0,86; 2,15]
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl mit unerwünschten Ereignissen; NE: nicht erreicht; PR: Parital Response (partielleres Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation.				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

In Tabelle 4-70 sind die p-Werte der Interaktionstests für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm in der Operationalisierung Zeit bis zum ersten Auftreten dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$), sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ (Zeit bis zum ersten Auftreten)

UE	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	Region ⁴	Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie ⁵
Progression einer malignen Neoplasie (PT)	0,1584	0,0338	0,9119	0,9927	0,2340
Dyspnoe (PT)	0,2135	0,6065	0,7319	0,6741	0,1695
Diarrhö (PT)	0,2516	0,4754	0,2566	0,7624	0,3337
Hautausschlag (PT)	0,1013	0,4997	0,6608	0,8675	0,5752

¹ <65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ PS 0 vs. 1; ⁴ Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; ⁵ CR/PR vs. SD

p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression
p-Wert <0,05 fett dargestellt
p-Wert $\geq 0,05$ und <0,2 fett und kursiv dargestellt
UE fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); PT: Preferred Term; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); UE: Unerwünschtes Ereignis.

Progression einer malignen Neoplasie (PT)

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression einer malignen Neoplasie ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0338$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1584$) beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab sich für keine Subgruppenkategorie.

Dyspnoe (PT)

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspnoe ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,1695$) beobachtet. Für Patienten mit SD (HR [95%-KI]: 0,34 [0,14; 0,82]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

Diarrhö (PT)

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg oder Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für keine Subgruppe.

Hautausschlag (PT)

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Hautausschlag ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich nicht. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation wurde für Alter (Interaktionstest: $p=0,1013$) beobachtet. Für Patienten über 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,38 [0,18; 0,77]) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

Tabelle 4-71: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

UE	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%) Median (Monate)	Erlotinib n/N (%) Median (Monate)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Erlotinib HR [95%-KI]
Progression einer malignen Neoplasie (PT)	<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,1584$)</i>			
	< 65 Jahre	9/185 (4,9) NE	10/209 (4,8) NE	0,88 [0,36; 2,18]
	≥ 65 Jahre	16/207 (7,7) NE	6/186 (3,2) NE	2,24 [0,88; 5,74]
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0338$)</i>			
	männlich	24/331 (7,3) NE	11/330 (3,3) NE	1,96 [0,96; 4,00]
	weiblich	1/61 (1,6) NE	5/65 (7,7) NE	0,20 [0,02; 1,74]
Dyspnoe (PT)	<i>Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie (Interaktionstest: $p=0,1695$)</i>			
	CR/PR	8/183 (4,4) NE	9/185 (4,9) NE	0,84 [0,33; 2,19]
	SD	7/160 (4,4) NE	19/165 (11,5) NE	0,34 [0,14; 0,82]
Hautausschlag (PT)	<i>Alter (Interaktionstest: $p=0,1013$)</i>			
	< 65 Jahre	15/185 (8,1) NE	18/209 (8,6) NE	0,84 [0,42; 1,68]
	≥ 65 Jahre	11/207 (5,3) NE	24/186 (12,9) NE	0,38 [0,18; 0,77]
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$; NE: nicht erreicht; PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); PT: Preferred Term; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation.				
Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)				

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studienpopulation der LUX-Lung 8 Studie

Der medizinische Nutzen von Afatinib wurde bereits mit der Zulassung durch die EMA bestätigt. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der LUX-Lung 8 Studie für alle Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der Gesamtpopulation gegenüber der Vergleichstherapie zusammengefasst.

Nachgewiesene Unterschiede zwischen den ausgewählten Subgruppen werden bei der Beschreibung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Für die Subgruppe Alter lassen sich für OS sowie Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung) Belege auf Interaktion feststellen.

Bei Älteren handelt es sich um eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Allgemeinzustand. Aufgrund möglicher Unterschiede zwischen dem biologischen und dem kalendarischen Alter erscheint es sinnvoller, die Beurteilung zum Beispiel anhand von Komorbiditäten (Blanco et al., 2008) und des Allgemeinzustandes des Patienten (ECOG-PS) vorzunehmen. Für den ECOG-PS lassen sich jedoch keine Hinweise auf Interaktion für diese Endpunkte feststellen.

Die RCT war nicht gewertet, um eine Überlegenheit von Afatinib gegenüber Erlotinib in den Subgruppen zu zeigen. Die Randomisierung war für die Subgruppen mit Ausnahme vonr Ethnie nicht stratifiziert. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht durchgeführt (siehe Tabelle 4-50). Die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise und Belege der Subgruppenmerkmale ist damit generell hoch und schon daher die Interaktions-p-Werte für Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0077$). Das Sterberisiko für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69, 0,95]). Das mediane OS war um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate verlängert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das PFS war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0103$, OS-Datenschnitt). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Progression oder Tod) für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]). Das mediane PFS war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert. Dieses Ergebnis bestätigt die Analyse zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnitts.

Objektive Ansprechrates

Für ORR ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,0506$). In der Afatinib-Gruppe wiesen 5,5% und in der Erlotinib-Gruppe 2,8% der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf (RR [95%-KI]: 2,00 [0,98; 4,05]).

Krankheitskontrollrate

Für die DCR ergab sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Erlotinib ($p=0,0019$). In der Afatinib-Gruppe wiesen 50,5% und in der Erlotinib-Gruppe 39,5% der Patienten eine Krankheitskontrolle auf (RR [95%-KI]: 1,28 [1,09; 1,49]).

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Bezüglich der Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Symptom Verstopfung war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0119$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 24% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 2,0 Monate von 4,2 auf 6,2 Monate verlängert.

Für das Symptom Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 81% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,81 [1,52; 2,15]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,0 Monate von 2,0 auf 1,0 Monate verkürzt.

EORTC QLQ-LC13

Bezüglich der Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13, ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Symptom Dyspnoe war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0078$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 21% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,94]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

Für das Symptom Brustschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0431$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 0,9 Monate von 3,8 auf 4,7 Monate verlängert.

Für das Symptom Mundschmerzen war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Das Risiko einer Verschlechterung für Patienten unter Behandlung mit Afatinib erhöhte sich um 59% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,93]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war um 1,6 Monate von 3,5 auf 1,9 Monate verkürzt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl bezüglich der Verbesserung als auch der Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL, gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur HRQoL auf Basis des EQ-5D UK Utility Scores zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,0011$) zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib. Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war im Afatinib-Arm um 0,045 höher als im Erlotinib-Arm (MWD [95%-KI]: 0,045 [0,018; 0,072]).

Die Analysen der EQ-VAS ergaben ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,0030$) zugunsten von Afatinib gegenüber Erlotinib. Der mittlere Score bis zur medianen Follow-Up-Zeit war dabei im Afatinib-Arm um 2,3 höher als im Erlotinib-Arm (MWD [95%-KI]: 2,3 [0,8; 3,8]).

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,3931$).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,2496$).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,5105$).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$

Für das UE Dyspnoe (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zum ersten Auftreten unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0260$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,93]).

Für das UE Hautausschlag (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0179$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,56 [0,34; 0,91]).

Für das UE Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) war die Zeit bis zur Verschlechterung unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant kürzer als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR [95%-KI]: 3,29 [1,77; 6,14]).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LUX-Lung 8 (NCT01523587)	ja	ja	Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen	~ 50 Monate Beginn: 30. März 2012 Primäranalyse PFS: Datenschnitt: 07. Oktober 2013 Bericht: 08. September 2014 Primäranalyse OS: Datenschnitt: 02. März 2015 Bericht: 26. Mai 2015	Afatinib vs. Erlotinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-72 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.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 2. März 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-72 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Die LUX-Lung 8 Studie ist eine direkt vergleichende Studie von Afatinib gegenüber Erlotinib im Anwendungsgebiet. Eine direkt vergleichende Studie von Afatinib gegenüber Docetaxel wurde nicht identifiziert. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel berechnet.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach einem geeigneten Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 1. März 2016 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifizierung eines geeigneten Brückenkomparators für einen indirekten Vergleich von Afatinib mit Docetaxel selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder eingeschlossen.

Die Suche nach einem Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 486 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=118) wurden die

verbleibenden 368 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien für einen Brückenkomparator selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 349 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 19 verbliebenen Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Wie in Abbildung 4-4 dargestellt, entsprachen 18 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche nach einem geeigneten Brückenkomparator eine relevante Publikation, die sich auf eine klinische Studie bezieht: LUX-Lung 8 (Soria et al., 2015). Als geeigneter Brückenkomparator wurde Erlotinib identifiziert.

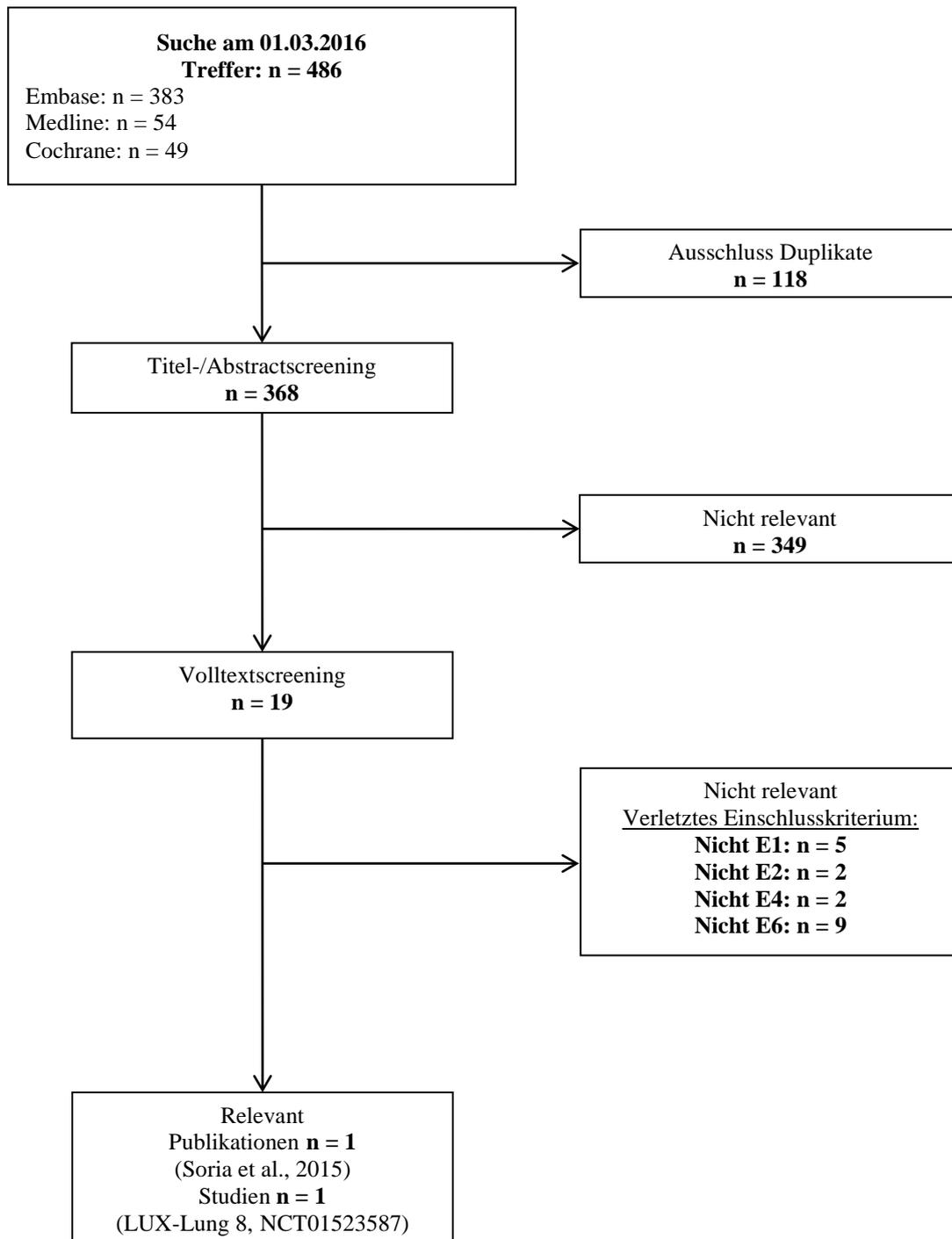


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach geeigneten Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel eine weitere bibliografische Literaturrecherche für RCT mit der als einzigen Brückenkomparator identifizierten Therapie Erlotinib gegenüber Docetaxel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 1.März 2016 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-5 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifizierung von geeigneten RCT mit Erlotinib gegenüber Docetaxel selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder eingeschlossen.

Die Suche nach RCT mit Erlotinib gegenüber Docetaxel für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 1.381 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=109) wurden die verbleibenden 1.272 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien für einen Brückenkomparator selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 1.247 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 25 verbliebenen Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen 24 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem Brückenkomparator Erlotinib gegenüber Docetaxel eine relevante Publikation, die sich auf eine klinische Studie bezieht: TAILOR (Garassino et al., 2013a). Diese klinische Studie ist eine direkt vergleichende Studie von Erlotinib mit Docetaxel und liegt teilweise im relevanten Anwendungsgebiet.

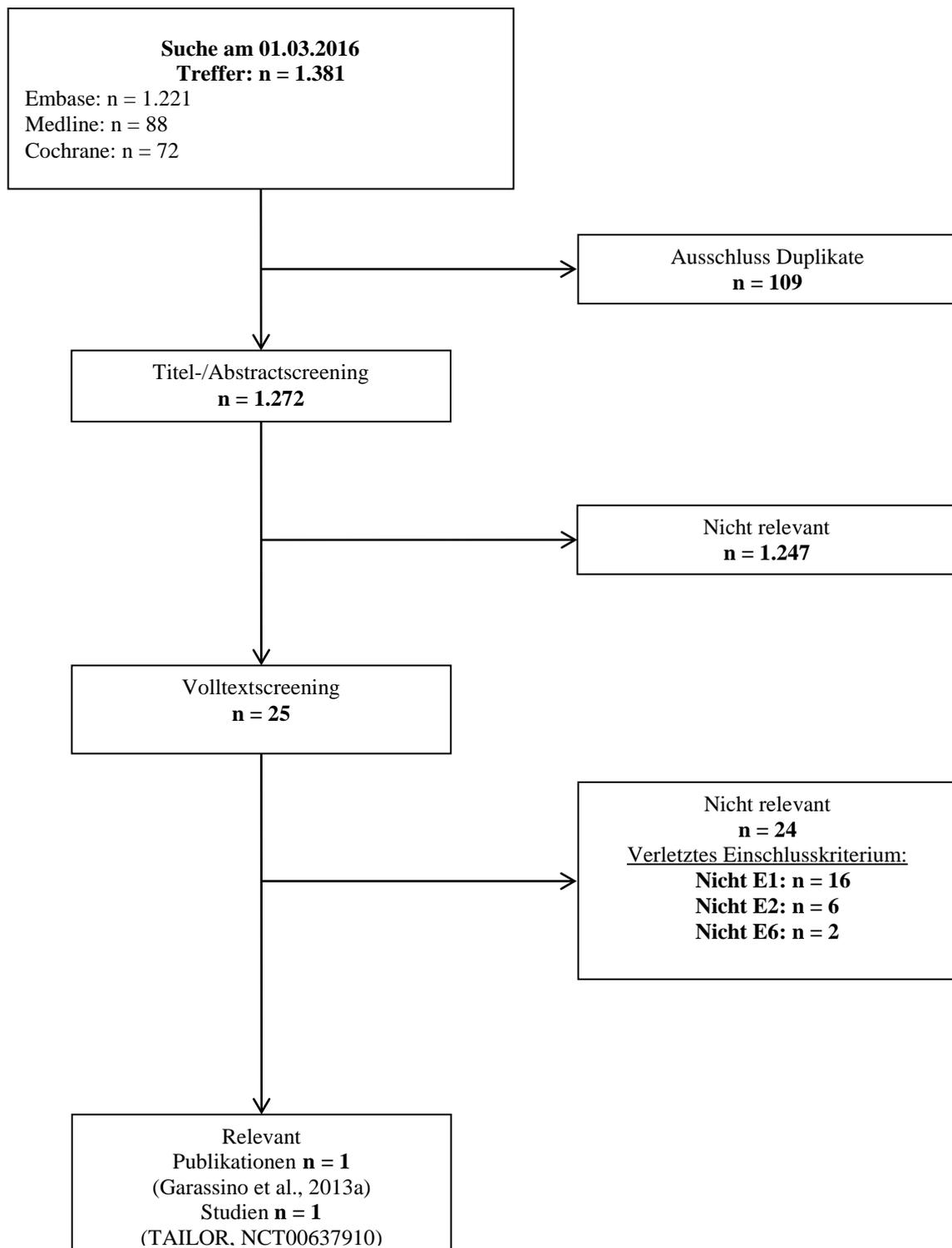


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der ZVT Docetaxel zum Brückenkomparator Erlotinib

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
LUX-Lung 8	Clinicaltrials.gov (NCT01523587) (ClinicalTrials.gov, 2014) WHO-ICTRP (EUCTR2011-002380-24-ES) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012) EU-CTR (EUCTR2011-002380-24) (EU Clinical Trials Register, 2015b) PharmNetBund (2011-002380-24) (PharmNet.Bund, 2015)	ja	ja (Soria et al., 2015)	laufend
TAILOR	Clinicaltrials.gov (NCT00637910) (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO-ICTRP (EUCTR2007-004786-17-IT) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013) EU-CTR (EUCTR2007-004786-17) (EU Clinical Trials Register, 2015a)	nein	ja (Garassino et al., 2013a)	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-74 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.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund bezieht sich für die Suche nach

einem geeigneten Brückenkomparator auf den 2. März 2016 und für die Suche nach RCT mit Erlotinib und Docetaxel auf den 2. und 3. März 2016.

Aus der Studienregistersuche nach einem geeigneten Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel ergab sich eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit Afatinib identifiziert wurde. Die LUX-Lung 8 Studie wurde in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund identifiziert.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Erlotinib und Docetaxel für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel ergab eine relevante Studie (TAILOR, NCT00637910), die auch in der bibliografischen Literaturrecherche sowie als Ergebnis aus den Registern Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP und EU-CTR identifiziert wurde.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Tabelle 4-75: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LUX-Lung 8	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c)	ja (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012; ClinicalTrials.gov, 2014; EU Clinical Trials Register, 2015b; PharmNet.Bund, 2015)	ja (Soria et al., 2015)
TAILOR	nein	nein	ja	nein	ja (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013; EU Clinical Trials Register, 2015a)	ja (Garassino et al., 2013a)
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche, einschließlich Charakterisierung der Interventionen und Studienpopulation, wurde bereits in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Nachfolgende Tabellen zeigen nun die Charakterisierung der Studien (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) mit Docetaxel für indirekte Vergleiche (Tabelle 4-76), sowie die Charakterisierung der Interventionen (Tabelle 4-77) und der Studienpopulation (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TAILOR	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase- III-Studie, multizentrisch	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Progression oder Wiederauftreten während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	<p><u>Docetaxel:</u> 3-wöchentlich intravenös 75 mg/m² oder 35 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage (N=110, Randomisierte Population)</p> <p><u>Erlotinib:</u> Einmal täglich oral 150 mg Filmtablette (N=112, Randomisierte Population)</p>	<p>voraussichtlich ~62 Monate</p> <p>Run-in: Keine Angabe</p> <p><u>Behandlung:</u> Docetaxel Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder Auftreten inakzeptabler Toxizität</p> <p>Erlotinib Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder Auftreten inakzeptabler Toxizität</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> mindestens 12 Monate</p>	<p><u>Ort:</u> Italien</p> <p><u>Zeitraum:</u> Studie abgeschlossen</p> <p>Beginn: November 2007</p> <p>Primäranalyse OS: Datenschnitt: Februar 2012</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> OS</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS, Tumour response, HRQoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), Toxizität, UE, vorzeitige Abbrüche</p>

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche

Studie	Erlotinib	Docetaxel	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
TAILOR	Erlotinib-Startdosis 150 mg, 1 Tablette (oral, q. d.)	Docetaxel-Startdosis 75 mg/m ² intravenös (3-wöchentlich) oder 35 mg/m ² an den Tagen 1,8 und 15 alle 28 Tage	<p><u>Docetaxel:</u> Patienten erhielten Docetaxel entweder in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 21 Tage oder 35 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage.</p> <p>Dosisreduktion: Jeder Patient, der eine Dosisreduktion benötigte, erhielt die reduzierte Dosis für den gesamten weiteren Studienverlauf. Trat bei einem Patienten mit zwei vorhergegangenen Dosisreduktionen ein weiteres UE auf, das eine dritte Dosisreduktion nötig machte, musste dieser von der Studie ausgeschlossen werden. Die Behandlung durfte ab dem ersten Tag eines Zyklus bis zu 42 Tage ausgesetzt werden, um dem Patienten genug Zeit zu geben, sich von einer behandlungsbedingten Toxizität zu erholen. Konnte dem Patienten nach 42 Tagen keine weitere Behandlung verabreicht werden, musste dieser von der Studie ausgeschlossen werden, sofern vom Studienleiter die weitere Studienteilnahme nicht bewilligt wurde.</p> <p>Dosisanpassungen basierten auf der Anzahl (Nadir) der Thrombozyten und Neutrophile des vorangegangenen 21- oder 28-Tage Zyklus. Je nach Anzahl konnte die Dosis auf 75% oder 50% der bisherigen Dosis reduziert werden.</p> <p>Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 (außer Übelkeit oder Erbrechen) sollte die Behandlung bis zum Abklingen der Toxizität zum Baseline-Wert pausieren. Die Weiterbehandlung sollte mit 75% der letzten Dosis fortgesetzt werden, sofern es vom behandelnden Arzt als geeignet angesehen wurde.</p> <p><u>Erlotinib:</u> Patienten erhielten Erlotinib kontinuierlich in einer Dosierung von 150 mg einmal täglich.</p> <p>Dosisreduktion: Beim Auftreten von Toxizitäten vom Grad 3-4 wurde die Behandlung bis zu 15 Tage pausiert oder die Dosis auf 100 mg reduziert oder beides. Die Patienten mussten die Studienteilnahme abbrechen, wenn nach Wiederaufnahme einer Dosis von 150 mg erneut schwerwiegende Toxizitäten auftraten.</p> <p>Die Behandlung mit Erlotinib erfolgte bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität.</p>

Tabelle 4-78: Charakterisierung der TAILOR-Studienpopulation – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Docetaxel (N=110)	Erlotinib (N=109)
Alter in Jahren		
Median (min-max)	67 (35-83)	66 (40-81)
Geschlecht: n (%)		
weiblich	37 (33,6)	32 (29,4)
männlich	73 (66,4)	77 (70,6)
Ethnie: n (%)		
weiß	109 (99,1)	108 (99,1)
asiatisch	1 (0,9)	1 (0,9)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	30 (27,3)	19 (17,4)
aktive oder ehemalige Raucher	80 (72,7)	90 (82,6)
Histologie: n (%)		
Plattenepithelkarzinom	23 (20,9)	31 (28,4)
Adenokarzinom	83 (75,5)	69 (63,3)
großzelliges Lungenkarzinom	1 (0,9)	1 (0,9)
Bronchoalveoläre Lavage	0	3 (2,8)
Andere	3 (2,7)	5 (4,6)
ECOG-PS: n (%)		
0	53 (48,2)	52 (47,7)
1	50 (45,5)	48 (44,0)
2	7 (6,4)	9 (8,3)
Vorangegangene Chemotherapie: n (%)		
Erstlinie	102 (92,7)	100 (91,7)
Adjuvant	7 (6,4)	9 (8,3)
Unbekannt	1 (0,9)	0
Bestes Ansprechen auf Erstlinien- Chemotherapie: n (%)	(n=102)	(n=100)
CR/PR	36 (35,3)	45 (45,0)
SD	36 (35,3)	24 (24,0)
PD	30 (29,4)	31 (31,0)
CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n: Anzahl Patienten; PD: Progressive Disease (Progressive Erkrankung); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PS: Performance Status; SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung)		

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung des indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design und ihrer Patientenpopulation hinreichend homogen sind. Das Anwendungsgebiet der hier vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich nur auf NSCLC mit Plattenepithelhistologie. Während die Studie LUX-Lung 8 ausschließlich Patienten mit Plattenepithelhistologie einschloss, entsprachen in der TAILOR Studie nur 54 Patienten (24,7%) diesem histologischen Subtyp. Da keine Patientencharakteristika für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie aus der TAILOR Studie vorlagen, konnte die Homogenität der Patientenpopulation der Studien LUX-Lung 8 und TAILOR nicht überprüft werden.

Subgruppenergebnisse nach Histologie lagen außerdem nur für die Endpunkte OS und PFS vor, jedoch nicht für weitere für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte. Eine Analyse für weitere Endpunkte wie UE, SUE ist nicht darstellbar, da für diese Endpunkte keine Subgruppenergebnisse für die gemäß Anwendungsgebiet relevante Histologie Plattenepithelkarzinom verfügbar sind.

Des Weiteren wurde Docetaxel in dieser Studie nicht bei allen Patienten einheitlich gemäß deutscher Fachinformation verabreicht. Die Ergebnisse der TAILOR Studie beruhen somit hinsichtlich Docetaxel auf einem Mischkollektiv an zulassungskonform-behandelten Patienten (Gabe von 75mg/m² alle 21 Tage) und nicht gemäß deutscher Docetaxel-Zulassung behandelten Patienten (Gabe von 35 mg/m² an den Tagen 1, 8, und 15 alle 28 Tage).

Aus methodischer Sicht sollte die TAILOR Studie dementsprechend im hier vorliegenden Anwendungsgebiet keine Verwendung finden. Da sie aber für den Vergleich von Afatinib mit Docetaxel die beste verfügbare Evidenz darstellt, werden im Folgenden die berechenbaren Ergebnisse gezeigt, gleichzeitig aber auch auf die Limitierungen hingewiesen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential 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 4-79: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Docetaxel für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TAILOR	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Phase-III-Studie TAILOR handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudie. Durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der untersuchten Interventionen ist der Nutzen einer Verblindung eingeschränkt, da das Auftreten oder Ausbleiben typischer Nebenwirkungen Hinweise auf die verabreichte Therapie geben kann und damit zu einer Entblindung führen könnte. Die fehlende Verblindung der Patienten und der Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen, die aber nicht auf ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie als Ganzes schließen lassen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die TAILOR Studie als niedrig eingestuft.

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 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche		
LUX-Lung 8	ja	ja
Studien mit Docetaxel für indirekte Vergleiche		
TAILOR	ja	ja

Die in der Studie LUX-Lung 8 erhobenen Endpunkte wurden bereits in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Da nur ein Teil der Patienten der TAILOR Studie eine Plattenepithelhistologie

aufwies, wurde auch nur diese Subpopulation als potentiell relevant für den indirekten Vergleich eingestuft. Ergebnisse zu dieser Subpopulation liegen jedoch nur für die Endpunkte OS und PFS vor.

4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Afatinib	Erlotinib	Docetaxel
1	LUX-Lung 8	•	•	
1	TAILOR		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

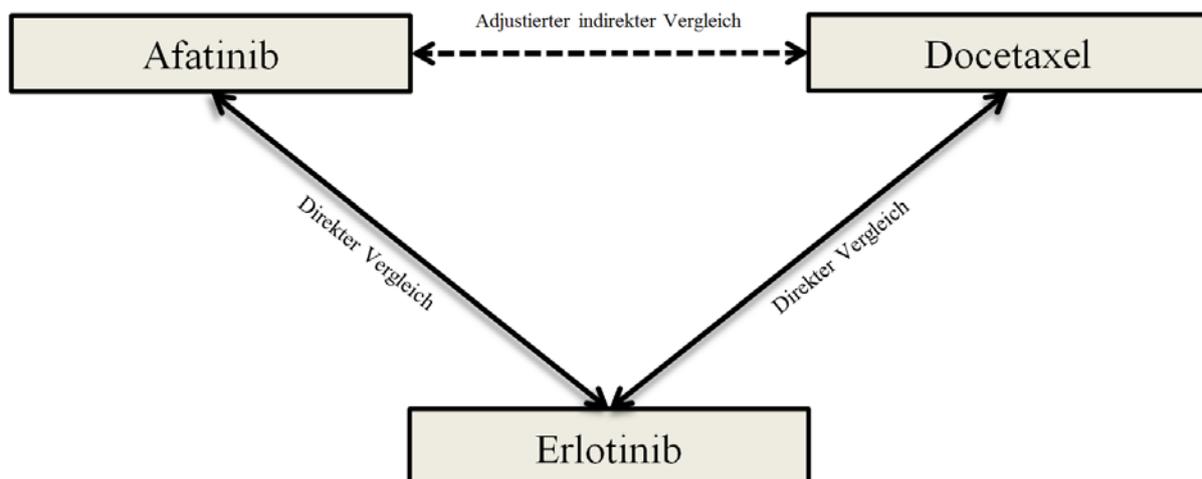


Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Afatinib mit Docetaxel

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache
TAILOR	Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TAILOR	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nicht bewertbar	Nicht bewertbar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant. Alle randomisierten Patienten wurden bei der Analyse des OS berücksichtigt. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials für das OS in der Studie LUX-Lung 8 wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 vorgenommen.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts OS in der TAILOR Studie wird als nicht bewertbar eingestuft, da für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie keine Informationen über potentiell verzerrende Aspekte, wie Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation vorliegen.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Afatinib		Docetaxel		Erlotinib		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI]
<i>Afatinib vs. Erlotinib</i>							
LUX-Lung 8 (OS-Datenschnitt)	398	307 (77,1)			397	325 (81,9)	0,81 [0,69; 0,95]
<i>Docetaxel vs. Erlotinib</i>							
TAILOR (Teilpopulation mit Plattenepithel- histologie)			23	19 (82,6)	31	25 (80,6)	0,90 [0,49; 1,65]
HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl gestorbener Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben).							

In der Studie LUX-Lung 8 war das OS unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0077$). Das Sterberisiko für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69, 0,95]). Das mediane OS war um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate verlängert. In der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie der TAILOR Studie konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,90 [0,49; 1,65]). Durch die geringen Patientenzahlen in den Behandlungsarmen ist das HR mit einer hohen Varianz behaftet. Dies macht das Konfidenzintervall des Schätzers sehr breit und damit die Analyse nur wenig valide. Interpretationen und Ableitungen zum Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib basierend auf dieser Analyse sind somit mit großer Unsicherheit verbunden und sollten vermieden werden.

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: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Indirekter Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben

Endpunkt	Afatinib vs. Erlotinib	Docetaxel vs. Erlotinib	Afatinib vs. Docetaxel
	HR [95%-KI]	HR [95%-KI]	HR [95%-KI]
OS	0,81 [0,69; 0,95]	0,90 [0,49; 1,65]	0,90 [0,48; 1,69]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben).

Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der hohen Varianz des Behandlungseffekts des direkten Vergleichs von Docetaxel mit Erlotinib hat auch der Behandlungseffekt des indirekten Vergleichs von Afatinib mit Docetaxel eine hohe Varianz und damit ein breites Konfidenzintervall (HR [95% KI]: 0,90 [0,48; 1,69]). Unter Exponentialverteilungsannahme entspricht dieses HR einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,8 Monate.

4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Afatinib	Erlotinib	Docetaxel
1	LUX-Lung 8	•	•	
1	TAILOR		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

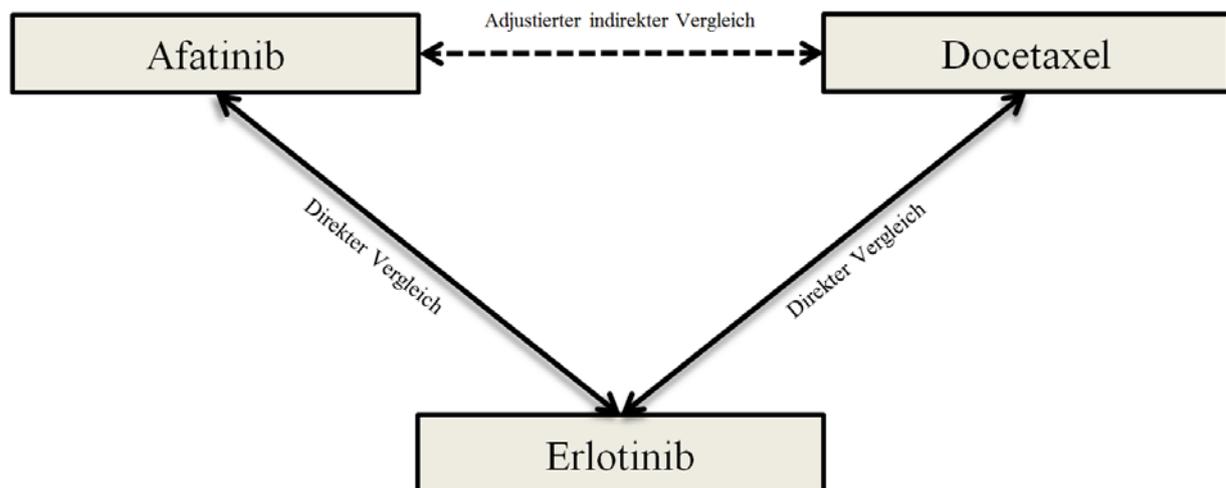


Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Afatinib mit Docetaxel

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 progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 8	Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.
TAILOR	Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zur Progression der Erkrankung, bis zur zweiten primären Malignität oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.	

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 8	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TAILOR	Niedrig	Nein	Ja	Ja	nicht bewertbar	nicht bewertbar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts PFS in der Studie LUX-Lung 8 wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 diskutiert.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts PFS in der TAILOR Studie wird als nicht bewertbar eingestuft, da für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie keine Informationen über potentiell verzerrende Aspekte vorliegen.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Afatinib		Docetaxel		Erlotinib		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI]
<i>Afatinib vs. Erlotinib</i>							
LUX-Lung 8 (OS-Datenschnitt)	398	299 (75,1)			397	306 (77,1)	0,81 [0,69; 0,96]
<i>Docetaxel vs. Erlotinib</i>							
TAILOR (Teilpopulation mit Plattenepithelhistologie)			23	22 (95,7)	31	31 (100,0)	0,57 [0,32; 1,03]
HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit PFS-Ereignis; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben).							

Das PFS war unter der Behandlung mit Afatinib statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Erlotinib ($p=0,0103$, OS-Datenschnitt). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Progression oder Tod) für Patienten unter Behandlung mit Afatinib verringerte sich um 19% verglichen mit Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]). Das mediane PFS war um 0,7 Monate von 1,9 auf 2,6 Monate verlängert.

In der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie der TAILOR Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,57 [0,32; 1,03]). Wie schon beim OS ist die Schätzung des HR durch die geringen Patientenzahlen in den Behandlungsarmen auf Grund einer hohen Varianz limitiert. Dies führt zu einem breiten Konfidenzintervall des Schätzers und limitiert die Aussagekraft der Analyse. Interpretationen zum Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib basierend auf dieser Analyse sind somit mit großer Unsicherheit verbunden und sollten vermieden werden.

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: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Indirekter Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Endpunkt	Afatinib vs. Erlotinib	Docetaxel vs. Erlotinib	Afatinib vs. Docetaxel
	HR [95%-KI]	HR [95%-KI]	HR [95%-KI]
PFS	0,81 [0,69; 0,96]	0,57 [0,32; 1,03]	1,42 [0,78; 2,59]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben).

Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der hohen Varianz des Behandlungseffekts des direkten Vergleichs von Docetaxel mit Erlotinib hat auch der Behandlungseffekt des indirekten Vergleichs von Afatinib mit Docetaxel eine hohe Varianz und damit ein breites Konfidenzintervall.

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.

4.3.2.1.3.3 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.

Aufgrund fehlender Subgruppenergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie aus der TAILOR Studie waren keine Subgruppenanalysen möglich.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-92: 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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel (Abschnitt 4.3.2.1.3) zusammengefasst.

Der indirekte Vergleich von Afatinib zu Docetaxel ergab für das OS keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,48; 1,69]). Unter Exponentialverteilungsannahme entspricht dieses HR einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,8 Monate.

Dieser indirekte Vergleich stellt für das hier vorliegende Anwendungsgebiet die beste verfügbare Evidenz dar, um Afatinib mit Docetaxel zu vergleichen. Aus methodischer Sicht sollte der indirekte Vergleich allerdings keine Verwendung finden, da die Dosierung von Docetaxel laut Studiendesign der TAILOR Studie nicht einheitlich der deutschen Fachinformation folgt und zudem nur die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Für diese Subgruppe liegen keine Daten zu Patientencharakteristika vor, weshalb keine hinreichende Homogenität zwischen den Studien gewährleistet ist. Jegliche Interpretation des indirekten Vergleichs ist zudem limitiert aufgrund der geringen Patientenzahl in der TAILOR Studie.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Zusammenfassung des Abschnitts 4.4

Die Behandlung mit Afatinib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, stellt eine das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten verlängernde, wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption dar.

Die Daten der LUX-Lung 8 Studie zum wichtigsten sekundären Endpunkt OS zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib im Anwendungsgebiet. Mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR [95% KI]: 0,81 [0,69; 0,95]; $p=0,0077$) und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,1 Monate auf 7,9 Monate ist mit Afatinib als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge ein relevanter Fortschritt in dieser Therapiesituation erreicht worden.

Dies wird durch einen zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel bestätigt, der einen numerischen Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Afatinib zeigt (HR [95% KI]: 0,90 [0,48; 1,69]). Unter Exponentialverteilungsannahme entspricht dies einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,8 Monate.

Gegenüber Erlotinib zeigt die Behandlung mit Afatinib eine Verbesserung schwerwiegender klinischer Symptome wie Atemnot und Brustschmerzen.

Mit Afatinib steht somit eine wirksamere orale EGFR-TKI-Option im Vergleich zu Erlotinib

zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verfügung.

Aus der klinisch relevanten Verlängerung des OS, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, DCR, schwerwiegende Symptomatik und HRQoL bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Afatinib gegenüber Erlotinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist. Deshalb geht BI in dieser Population von einem Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber BSC aus.

Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (ECOG-PS 0-1)	beträchtlich (Afatinib vs. Erlotinib)
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2-4)	nicht quantifizierbar (Afatinib vs. BSC)

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.

Für die Nutzenbewertung von Afatinib lag mit der Studie LUX-Lung 8 eine RCT vor, die Afatinib mit Erlotinib direkt vergleicht. Dabei handelt es sich um Nachweise des Evidenzlevels Ib (nach der vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen 2. Kap. 3. Abschn. § 11 VerfO des G--BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b)).

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der untersuchten Interventionen ist der Nutzen einer Verblindung eingeschränkt, da das Auftreten oder Ausbleiben typischer Nebenwirkungen Hinweise auf die verabreichte Therapie geben kann und damit zu einer Entblindung führen könnte. Für den primären Endpunkt PFS der Studie wurde die Bewertung durch verblindete unabhängige Endpunkterheber durchgeführt. So wurde die Progression der Erkrankung anhand bildgebender Verfahren von zentralen, unabhängigen Radiologen und einem Onkologen ohne Kenntnis der tatsächlichen Behandlungsgruppe des Patienten bewertet. Grundsätzlich führt die unverblindete Durchführung der Studien nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit.

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder anderen Beurteilenden erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant. Effekte von Folgetherapien nach Progression oder Therapieabbruch sind, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt, nicht zu erwarten.

Das PFS, sowie das Tumoransprechen und die DCR waren durch die unabhängige und verblindete Bewertung radiografischer Scans unverzerrt messbar.

Die Endpunkte Symptomatik und HRQoL wurden mittels validierter Messinstrumente von den Patienten direkt vor jedem Arztbesuch bewertet. Dadurch hatte der aktuelle Krankheitsstatus, wie z. B. das Auftreten eines Progresses, keinen Einfluss auf die Bewertung durch die Patienten, da eine solche Information erst im Arztgespräch mitgeteilt wurde. Jedoch war eine Verblindung nicht möglich, sodass das Verzerrungspotenzial für diese subjektiven Endpunkte als hoch eingeschätzt wurde. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zur Validität der Schwellenwerte für klinisch relevante Verbesserungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wurde anhand der Responderanalysen und der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome bzw. HRQoL abgeleitet.

Das Auftreten von UE unter Therapie wurde anhand der CTCAE-Kategorien berichtet. UE stellen patientenrelevante Endpunkte dar und wurden mittels der Operationalisierung Zeit bis zum ersten Auftreten, welche die unterschiedliche Behandlungsdauer im Afatinib- und

Erlotinib-Arm berücksichtigt, ausgewertet. Aufgrund der fehlenden Verblindung wurde das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Mit der LUX-Lung 8 Studie liegt eine RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene vor, welche der höchsten Evidenzstufe zuzuordnen ist.

Auf der Basis der LUX-Lung 8 Studie lassen sich für patientenrelevante Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotential Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b).

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben, ist es wahrscheinlich, dass aufgrund multiplen Testens statistisch signifikante Effektmodifikationen bei einigen Subgruppen auftraten. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit der Zahl der durchgeführten Tests, unabhängig davon, ob eine tatsächliche Effektmodifikation vorliegt.

Die Interaktionstests für Subgruppeneffekte sind aufgrund des multiplen Testens nur von eingeschränkter Aussagekraft. Es wurden geringfügig mehr Hinweise und Belege auf Interaktion entdeckt als durch reinen Zufall erwartet. Darüber hinaus ergab sich auch innerhalb der Subgruppen kein einheitliches Bild, da für keine Subgruppe über mehrere Endpunkte hinweg ein Beleg für Effektmodifikation beobachtet wurde.

Aus diesen Gründen wurden signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen im Dossier beschrieben und diskutiert, jedoch wurden die Subgruppenergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Afatinib gehört zur Wirkstoffklasse der TKI und ist zugelassen für die Anwendung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der LUX-Lung 8 Studie zu den einzelnen Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Erlotinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 im Anwendungsgebiet abgeleitet.

Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 erläutert, lässt sich auf Grundlage der LUX-Lung 8 Studie durch das niedrige Verzerrungspotential der Endpunkte OS, PFS, ORR und DCR jeweils ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und HRQoL sowie für die UE lässt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotentials jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 (Tabelle 4-2).

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aus den in Abschnitt 4.3.1.2.1 genannten Gründen sowie aufgrund der Tatsache, dass sich das Studienprotokoll an den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien orientiert hat, gegeben.

Gesamtüberleben

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	Gesamtüberleben [4.3.1.3.1.1] <u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077 <u>Medianes OS</u> 7,9 Monate (Afatinib) vs. 6,8 Monate (Erlotinib)
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Nach dem SGB V – beispielsweise in der AM-NutzenV

	<p>operationalisiert – wird ein patientenrelevanter Nutzen durch Verlängerung des Überlebens bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS ist ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Die FDA empfiehlt die Verwendung des OS neben dem PFS bei Studien zum NSCLC als Standard zur Beschreibung des klinischen Nutzens (Food and Drug Administration, 2011).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt OS (gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer.
Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Progressionsfreies Überleben [4.3.1.3.1.2]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]; p=0,0103</p> <p><u>Medianes PFS</u> 2,6 Monate (Afatinib) vs. 1,9 Monate (Erlotinib)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die EMA erkennt das PFS neben dem OS als einen eigenständigen und patientenrelevanten primären Endpunkt an (European Medicines Agency, 2005; European Medicines Agency, 2008; European Medicines Agency, 2012). • Die FDA empfiehlt die Verwendung des PFS neben dem OS bei Studien zum NSCLC als Standard zur Beschreibung des klinischen Nutzens (Food and Drug Administration, 2011). • Bridges et al. zeigen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten mittels einer wahlbasierten Conjointanalyse, dass aus Patientensicht eine Verlängerung des PFS als direkter Vorteil wahrgenommen wird (Bridges et al., 2012)*. • In einem Discrete Choice Experiment mit 211 NSCLC-Patienten in Deutschland machten Mühlbacher et al. die Beobachtung, dass bei der Betrachtung von sieben Attributen aus Patientensicht die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie sind (Mühlbacher und Bethge, 2015)*.

Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt PFS (gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010)): <ul style="list-style-type: none"> ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib aufgrund einer Verlängerung der Zeit ohne Tumorprogression und ohne Tod.
<p>* Die Studien von Bridges et al. und Mühlbacher und Bethge widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.</p> <p>Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Objektive Ansprechrate [4.3.1.3.1.3]</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 2,00 [0,98; 4,05] / OR [95%-KI]: 2,07 [0,98; 4,34] / RD [95%-KI]: 0,03 [-0,00; 0,06].</p> <p><u>ORR</u> 5,5% der Patienten (Afatinib) vs. 2,8% der Patienten (Erlotinib); p=0,0506</p> <p>Krankheitskontrollrate [4.3.1.3.1.4]</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,28 [1,09; 1,49] / OR [95%-KI]: 1,56 [1,18; 2,07] / RD [95%-KI]: 0,11 [0,04; 0,18].</p> <p><u>DCR</u> 50,5% der Patienten (Afatinib) vs. 39,5% der Patienten (Erlotinib); p=0,0019</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Tumoransprechen sowie Tumorstabilisierung sind eng mit der Progression der Erkrankung verbunden. Eine unmittelbare Kontrolle der Progression ist bei Tumoren, die lebenswichtige Organe bedrohen, nötig und viele Patienten und ihre Betreuer sehen daher eine schnelle und effektive Tumorkontrolle sowie das Verzögern der Progression des Tumors als Vorteil an, unabhängig von der Verlängerung des OS (Zhuang et al., 2009). Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erwies sich die DCR als ein stärkerer Prädiktor für das Überleben als die ORR (Lara et al., 2008).
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt DCR (gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010)): <ul style="list-style-type: none"> ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib aufgrund einer relevanten Verbesserung der Krankheitskontrolle.
Ein RR/OR >1 bzw. eine RD >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Symptomatik

Im folgenden Abschnitt wird der Zusatznutzen für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 anhand der Ergebnisse von zwei Auswertungen abgeleitet:

- Responderanalysen des Anteils an Patienten, die durchschnittlich eine Verbesserung des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte erreicht haben (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011).
- Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der jeweiligen Symptome um ≥ 10 Punkte (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011).

Diese Form der Auswertungen stellt laut IQWiG-Methodenpapier 4.2 ein adäquates Vorgehen zur Interpretation von Skalen dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b).

Nachfolgend wird nur auf Symptome mit signifikanten Ergebnissen eingegangen. Hierzu zählen Dyspnoe, Schmerzen (Brust), Diarrhö, Verstopfung und Mundschmerzen. Bei der Dyspnoe und der Diarrhö werden die UE in diesem Abschnitt zusätzlich betrachtet, um den Zusatznutzen auf Basis beider Erhebungsformen bewerten zu können.

Für alle anderen Symptome liegen keine signifikanten Unterschiede vor, sodass für diese Endpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Afatinib abgeleitet werden kann.

Schwerwiegende Symptome

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung [4.3.1.3.1.5]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,94]</p> <p><u>Median</u> 2,6 Monate (Afatinib) vs. 1,9 Monate (Erlotinib)</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0078)</p> <p>Dyspnoe (PT) – Zeit bis zum ersten Auftreten [4.3.1.3.1.10]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,93]</p> <p><u>Median</u> NE (Afatinib) vs. NE (Erlotinib)</p> <p><u>Dyspnoe (PT) – Zeit bis zum ersten Auftreten</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0260)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Dyspnoe wirkt sich negativ auf die Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinom aus, besonders in den physischen und

	<p>psychischen Domänen (McCannon und Temel, 2012).</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC-Patienten stuften in einer Patientenpräferenzstudie die Dyspnoe (43%) nach Übelkeit und Erbrechen (63%), Schmerz (56%) und emotionaler Funktion (48%) als viertwichtigsten Aspekt ein, den es zu vermeiden gilt (Osoba et al., 2006). In der Gruppe der Patienten im späten Stadium der Erkrankung stand die Dyspnoe an erster Stelle (59%). • Die Conjointanalyse von Bridges et al. zeigte, dass NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) am wichtigsten ist (Bridges et al., 2012). • Aus Sicht von NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) stellten die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Dyspnoe, Husten, Schmerz) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar (Mühlbacher und Bethge, 2015).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bezüglich der Dyspnoe aufgrund einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung eines schwerwiegenden Symptoms sowie einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3.
<p>Ein RR/OR >1, eine HR <1 bzw. eine RD >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p> <p>Der Zusatznutzen für Dyspnoe wird auf Basis der Erhebungsformen Symptomatik und UE bewertet.</p>	

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Schmerzen (Brust), (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung [4.3.1.3.1.5]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00]</p> <p><u>Median</u> 4,7 Monate (Afatinib) vs. 3,8 Monate (Erlotinib)</p> <p><u>Schmerzen (Brust) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0431)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen haben einen signifikanten negativen Einfluss auf die von NSCLC-Patienten berichtete HRQoL (Iyer et al., 2013) und werden von Lungenkrebs-Patienten häufig als schwerwiegend wahrgenommen (Krech et al., 1992). • NSCLC-Patienten stuften in einer Patientenpräferenzstudie Schmerz (56%) nach Übelkeit und Erbrechen (63%) als zweitwichtigsten Aspekt ein, den es zu vermeiden gilt (Osoba et al., 2006).

	<ul style="list-style-type: none"> Die Conjointanalyse von Bridges et al. zeigte, dass NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) am wichtigsten ist (Bridges et al., 2012). Aus Sicht von NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) stellten die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassozierten Symptomen (Dyspnoe, Husten, Schmerz) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar (Mühlbacher und Bethge, 2015).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen (Brust) gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bezüglich der Schmerzen (Brust) aufgrund einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung eines schwerwiegenden Symptoms.
Ein RR/OR >1, eine HR <1 bzw. eine RD >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Weitere Symptome

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung [4.3.1.3.1.5]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,81 [1,52; 2,15]</p> <p><u>Median</u> 1,0 Monate (Afatinib) vs. 2,0 Monate (Erlotinib)</p> <p><u>Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p<0,0001)</p> <p>Diarrhö (PT) – Zeit bis zum ersten Auftreten [4.3.1.3.1.10]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 3,29 [1,77; 6,14]</p> <p><u>Median</u> NE (Afatinib) vs. NE (Erlotinib)</p> <p><u>Diarrhö (PT) – Zeit bis zum ersten Auftreten</u> Statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p<0,0001)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> In einem Discrete Choice Experiment mit 211 NSCLC-Patienten in Deutschland machten Mühlbacher et al. die Beobachtung, dass bei der Betrachtung von sieben Attributen aus Patientensicht Übelkeit und Erbrechen an drittwichtigster und Diarrhö an fünftwichtigster Stelle der Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie genannt wurden (Mühlbacher und Bethge, 2015). Das Experiment zeigt, dass Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassozierten Symptomen die zwei wichtigsten

	<p>Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen einer TKI-Behandlung (AstraZeneca AB, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a; Roche Registration Limited, 2016).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Diarrhö (gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib für die Diarrhö aufgrund einer signifikant kürzeren Zeit bis zur Verschlechterung eines nicht schwerwiegenden Symptoms sowie eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3.*.
<p>* Bei Auftreten dieses Symptoms bzw. UE ist eine Unterbrechung der Therapie und eine Herabsetzung der Dosis von Afatinib möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a). Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an. Der Zusatznutzen für Diarrhö wird auf Basis der Erhebungsformen Symptomatik und UE bewertet.</p>	

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Verstopfung (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung [4.3.1.3.1.5]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]</p> <p><u>Median</u> 6,2 Monate (Afatinib) vs. 4,2 Monate (Erlotinib)</p> <p><u>Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0119)</p>
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Verstopfung gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bezüglich der Verstopfung aufgrund einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung eines nicht schwerwiegenden Symptoms.
<p>Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung [4.3.1.3.1.5]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,93]</p> <p><u>Median</u> 1,9 Monate (Afatinib) vs. 3,5 Monate (Erlotinib)</p> <p><u>Mundschmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p<0,0001)</p>
----------------------------------	---

Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Mundschmerzen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen einer TKI-Behandlung (AstraZeneca AB, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a; Roche Registration Limited, 2016).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Mundschmerzen (gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010)):</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib für die Mundschmerzen aufgrund einer signifikant kürzeren Zeit bis zur Verschlechterung eines nicht schwerwiegenden Symptoms.
Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Skalen des EORTC-QLQ-C30 zur HRQoL ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, sodass für diese Endpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Afatinib abgeleitet werden kann.

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Fragebogen EQ-5D [4.3.1.3.1.6]</p> <p>EQ-5D, UK Utility</p> <p><u>Effektschätzer</u> Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 0,045 [0,018; 0,072]</p> <p><u>EQ-5D, UK Utility</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0011)</p> <p>EQ-VAS</p> <p><u>Effektschätzer</u> Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 2,3 [0,8; 3,8]</p> <p><u>EQ-VAS</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0030)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Dem Erhalt der Lebensqualität durch die Kontrolle von Symptomen kommt eine besondere Bedeutung zu (McCannon und Temel, 2012). Zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung sind nach VerFO und AM-NutzenV vorrangig klinische Studien zu berücksichtigen, die unter anderem Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt darstellen (Bundesministerium der Justiz, 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte EQ-5D, UK Utility und EQ-VAS jeweils (gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010)):</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.
Eine Mittelwertdifferenz >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Unerwünschte Ereignisse***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher kann für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Afatinib abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist daher weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Afatinib ableitbar.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt somit weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Afatinib vor.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und Häufigkeit $> 5\%$

In der LUX-Lung 8 Studie traten folgende UE (PT) mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 bei $\geq 5\%$ der Patienten eines Behandlungsarms auf: Progression einer malignen Neoplasie (PT), Dyspnoe (PT), Diarrhö (PT), Hautausschlag (PT). Die UE Dyspnoe (PT) und Diarrhö (PT) wurden bereits bei den entsprechenden Symptomen mit berücksichtigt, um den Zusatznutzen auf Basis beider Erhebungsformen bewerten zu können. Für die Zeit bis zum Auftreten einer Progression einer malignen Neoplasie (PT) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daher kann für diesen Endpunkt weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Afatinib abgeleitet werden.

Auf das UE Hautausschlag (PT) wird im Folgenden detailliert eingegangen.

Ergebnisse aus LUX-Lung 8	<p>Hautausschlag (PT) – Zeit bis zum ersten Auftreten [4.3.1.3.1.10]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,56 [0,34; 0,91]</p> <p><u>Median</u> NE (Afatinib) vs. NE (Erlotinib)</p> <p><u>Hautausschlag (PT) – Zeit bis zum ersten Auftreten</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (p=0,0179)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015b) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und

	<p>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen einer TKI-Behandlung (AstraZeneca AB, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a; Roche Registration Limited, 2016).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bezüglich des Hautausschlags aufgrund einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad $\geq 3^*$.
<p>* Bei Auftreten dieses Symptoms ist eine Unterbrechung der Therapie und eine Herabsetzung der Dosis von Afatinib möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a).</p> <p>Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Gesamtfazit

Die Behandlung mit Afatinib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, stellt eine das progressionsfreie- und das Gesamtüberleben der Patienten verlängernde wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption dar.

Die Daten der LUX-Lung 8 Studie zum wichtigsten sekundären Endpunkt OS zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib im Anwendungsgebiet. Mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu Versterben (HR [95% KI]: 0,81 [0,69; 0,95]; $p=0,0077$) und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,1 Monate auf 7,9 Monate ist mit Afatinib als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge ein relevanter Fortschritt in dieser Therapiesituation erreicht worden.

Dies wird durch einen zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel bestätigt, der einen numerischen Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Afatinib zeigt (HR [95% KI]: 0,90 [0,48; 1,69]). Unter Exponentialverteilungsannahme entspricht dies einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 0,8 Monate.

Gegenüber Erlotinib zeigt die Behandlung mit Afatinib eine Verbesserung schwerwiegender klinischer Symptome wie Atemnot und Brustschmerzen.

Mit Afatinib steht somit eine wirksamere orale EGFR-TKI-Option im Vergleich zu Erlotinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verfügung.

Aus der klinisch relevanten Verlängerung des OS, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, DCR, schwerwiegende Symptomatik und HRQoL bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Afatinib gegenüber Erlotinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist. Deshalb geht BI in dieser Population von einem Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber BSC aus.

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 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (ECOG-PS 0-1)	beträchtlich (Afatinib vs. Erlotinib)
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2-4)	nicht quantifizierbar (Afatinib vs. BSC)

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.

Für den Vergleich von Afatinib mit Docetaxel liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Über den Brückenkomparator Erlotinib lässt sich ein indirekter Vergleich berechnen, welcher für den Vergleich von Afatinib mit Docetaxel die beste verfügbare Evidenz darstellt. Dafür sind mit der Studie LUX-Lung 8 (Afatinib vs. Erlotinib) und der TAILOR Studie (Docetaxel vs. Erlotinib) zwei RCT verfügbar.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design und ihrer Patientenpopulation hinreichend homogen sind. Das Anwendungsgebiet der hier vorliegenden Nutzenbewertung schließt nur Patienten mit Plattenepithelhistologie ein. Diese Einschränkung traf auf die Studie LUX-Lung 8 zu. In der TAILOR Studie erfüllten jedoch nur 54 Patienten (24,7%) dieses Kriterium. Da keine Patientencharakteristika für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie aus der TAILOR Studie zugänglich waren, konnte eine hinreichende Homogenität der Patientenpopulation der Studien LUX-Lung 8 und TAILOR nicht überprüft werden.

Des Weiteren entsprach die Dosierung von Docetaxel laut Studiendesign der TAILOR Studie nicht einheitlich der deutschen Fachinformation. Patienten konnten entweder mit 75 mg/m² alle 21 Tage oder mit 35 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage behandelt werden. Letztere Dosierung entspricht nicht den Empfehlungen der deutschen Fachinformation.

Aus methodischer Sicht sollte die TAILOR Studie im hier vorliegenden Anwendungsgebiet keine Verwendung finden. Da sie aber die beste verfügbare Evidenz für den Vergleich von Docetaxel gegenüber Erlotinib darstellt, wurde die Studie für den indirekten Vergleich herangezogen, ein Zusatznutzen hieraus allerdings nicht abgeleitet.

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁸, Molenberghs 2010²⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³⁰) 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 2006³¹) 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)

²⁸ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁹ 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.

³⁰ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³¹ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	Datenquelle
LUX-Lung 8	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-based chemotherapy	Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011) Studienprotokoll (Revision 1) und Amendment 1 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012a) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012b) Studienbericht (CTR) PFS-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014) Studienbericht (CTR) OS-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015c) Health Economic Report (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b) Weitere Analysen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015a)
TAILOR	Optimization of Erlotinib for the Treatment of Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer: an Italian Randomized Trial	Publikation (Garassino et al., 2013a) einschließlich Supplement (Garassino et al., 2013b)

4.7 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] Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85 (5), 365-76.
- [2] Alberta Health Services. 2013. Non-small cell lung cancer stage IV. Verfügbar: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [3] AstraZeneca AB. 2014. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [4] Aventis Pharma S.A. 2015. Fachinformation Taxotere® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: Mai 2015. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 02.12.2015].
- [5] Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., et al. 1994. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer*, 30A (5), 635-42.
- [6] Blanco, J. A., Toste, I. S., Alvarez, R. F., et al. 2008. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing*, 37 (6), 715-8.
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2011. Clinical Trial Protocol: 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-based chemotherapy. Document Number: U11-3487-01. (Data on file) 15.11.2011.
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012a. Clinical Trial Protocol - Revision 1: 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-based chemotherapy. Document Number: U11-3487-02. (Data on file) 24.10.2012.
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012b. Trial Statistical Analysis Plan: 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-based chemotherapy. Document Number: T12-3007-01. (Data on file) 18.04.2012.
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013. Afatinib (Giotrif®). Modul 3A - EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Stand: 14.11.2013). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14_Modul3A_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. Clinical Trial Report (Primary Analysis): 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-based chemotherapy. Document Number: c02191506-02. (Data on file) 08.09.2014.
- [12] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015a. Weitere Analysen der LUX-Lung 8 Studie. (Data on file) 10.09.2015-13.01.2016.
- [13] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015b. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC. (Data on file) 29.05.2015 (Data on file) 27.08.2013.
- [14] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015c. Clinical Trial Report (OS Analysis): 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-based chemotherapy. Document Number: c02992013-01. (Data on file) 26.05.2015.
- [15] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016a. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: März 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/>.
- [16] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016b. Health Economic Report: LUX-Lung 8. (Data on file) 18.04.2016.
- [17] Braun, D. P., Gupta, D. & Staren, E. D. 2011. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 11 (11), 353.
- [18] Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*, 2, 169-80.
- [19] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finner, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77, 224-31.
- [20] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2016. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: April 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 21.04.2016].
- [21] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 50 (6), 683-91.
- [22] Bundesministerium der Justiz. 2010. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 28.12.2010. Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [23] Campos, M. P., Hassan, B. J., Riechelmann, R., et al. 2011. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*, 22 (6), 1273-9.
- [24] ClinicalTrials.gov. 2012. Tarceva Italian Lung Optimization tRIal. Verfügbar: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637910> [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [25] ClinicalTrials.gov. 2014. LUX-Lung 8: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Erlotinib for the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer After at Least One Prior Platinum Based Chemotherapy (NCT01523587). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523587> [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [26] Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., et al. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29 (1), 89-96.
- [27] Currow, D. C., Smith, J., Davidson, P. M., et al. 2010. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage*, 39 (4), 680-90.

- [28] da Costa Santos, C. M., de Mattos Pimenta, C. A. & Nobre, M. R. 2007. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*, 15 (3), 508-11.
- [29] de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., et al. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*, 13, 311-20.
- [30] Devlen, J., Maguire, P., Phillips, P., et al. 1987a. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: Prospective study. *Br Med J*, 295, 955-7.
- [31] Devlen, J., Maguire, P., Phillips, P., et al. 1987b. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. *Br Med J*, 295, 953-4.
- [32] Efficace, F., Therasse, P., Piccart, M. J., et al. 2004. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 22 (16), 3381-8.
- [33] Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E. F., et al. 2006. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol*, 17, 1698-704.
- [34] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
- [35] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [36] EU Clinical Trials Register. 2015a. 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 (2007-004786-17). Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004786-17 [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [37] EU Clinical Trials Register. 2015b. 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 (2011-002380-24). Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002380-24 [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [38] European Medicines Agency. 1996. ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [39] European Medicines Agency. 2005. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [40] European Medicines Agency. 2008. Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Methodological Considerations for Using Progression-free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration. Verfügbar:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [41] European Medicines Agency. 2012. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [42] EuroQoL Group. 2015. EQ-5D-3L User Guide. Version 5.1. Verfügbar: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf [Aufgerufen am 07.04.2016].
- [43] Fang, F.-M., Liu, Y.-T., Tang, Y., et al. 2004. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*, 100 (2), 425-32.
- [44] Food and Drug Administration. 2007. Guidance for industry – Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [45] Food and Drug Administration. 2011. Guidance for industry – Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics (Draft Guidance). Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM259421.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [46] French, C. L., Irwin, R. S., Curley, F. J., et al. 1998. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*, 158, 1657-61.
- [47] Garassino, M. C., Martelli, O., Broggin, M., et al. 2013a. 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*, 14 (10), 981-8.
- [48] Garassino, M. C., Martelli, O., Broggin, M., et al. 2013b. Supplement to: 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. Verfügbar: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70310-3/supplemental](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70310-3/supplemental) [Aufgerufen am 30.07.2014].
- [49] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. 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 - Ipilimumab. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf [Aufgerufen am 08.12.2015].
- [50] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf [Aufgerufen am 16.05.2013].
- [51] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. 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 - Axitinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf

- [ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf)
[Aufgerufen am 08.12.2015].
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. 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 - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf [Aufgerufen am 09.05.2014].
- [53] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-87/2014-03-25_Wortprotokoll_end_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [54] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015a. 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.07.2015].
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 16. April 2015. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Aufgerufen am 09.10.2015].
- [56] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015c. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC (Data on file) 12.08.2015
- [57] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015d. 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 - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.11.2015].
- [58] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf [Aufgerufen am 02.03.2016].
- [59] Goeckenan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 (Suppl 2), e1-164.
- [60] Goss, G. D. & Spaans, J. N. 2016. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Oncologist*, 21 (2), 205-13.
- [61] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2016. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Februar 2016. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2016].

- [62] Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A., et al. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*, 50 (4), 441-50.
- [63] Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C., et al. 1996. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 64, 107-14.
- [64] Gutstein, H. B. 2001. The biologic basis of fatigue. *Cancer*, 92 (6), 1678-83.
- [65] Heigener, D. F., Deppermann, K.-M., Sebastian, M., et al. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. *Onkologe*, 17, 679-683.
- [66] Hensch, I., Bergman, B., Gustafsson, M., et al. 2007. The impact of symptoms, coping capacity, and social support on quality of life experience over time in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 34 (4), 370-9.
- [67] Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91, 504-11.
- [68] Hjerstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., et al. 1995. Test/retest study of the european organization for research and treatment of cancer core quality-of-life questionnaire. *J Clin Oncol*, 13 (5), 1249-54.
- [69] Hoffknecht, P., Tufman, A., Wehler, T., et al. 2015. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol*, 10 (1), 156-63.
- [70] Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., et al. 2007. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*, 12 (Suppl 1), 4-10.
- [71] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1. Stand: 21.11.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [72] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013a. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf [Aufgerufen am 16.05.2013].
- [73] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013b. Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [74] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [75] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015a. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Neubewertung nach Fristablauf). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 17.08.2015].
- [76] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015b. Allgemeine Methoden Version 4.2. Stand: 22.04.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 23.04.2015].

- [77] Irwin, R. S., French, C. T. & Fletcher, K. E. 2002. Quality of life in coughers. *Pulm Pharmacol Ther*, 15, 283-6.
- [78] Iyer, S., Taylor-Stokes, G. & Roughley, A. 2013. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*, 81 (2), 288-93.
- [79] Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6, 309-315.
- [80] Lara, P. N., Jr., Redman, M. W., Kelly, K., et al. 2008. Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials. *J Clin Oncol*, 26 (3), 463-7.
- [81] Larsson, M., Ljung, L. & Johansson, B. B. 2012. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care*, 21, 642-9.
- [82] Lutz, S., Norrell, R., Bertucio, C., et al. 2001. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. *J Palliat Med*, 4 (2), 157-65.
- [83] Maisey, N. R., Norman, A., Watson, M., et al. 2002. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 38, 1351-7.
- [84] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10 (1), 1-9.
- [85] Mercadante, S., Armata, M. & Salvaggio, L. 1994. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain*, 59, 141-5.
- [86] Meyerowitz, B. E., Watkins, I. K. & Sparks, F. C. 1983. Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Nurs*, 83, 232-5.
- [87] Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., et al. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47 (1), 207-14.
- [88] Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., et al. 2010. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869.
- [89] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2015. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, 16 (6), 657-70.
- [90] National Cancer Institute. 2006. Common terminology criteria for adverse events, Version 3.0 (CTCAE). Verfügbar: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [91] Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., et al. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16 (1), 139-44.
- [92] Osoba, D., Hsu, M.-A., Copley-Merriman, C., et al. 2006. Stated preferences of patients with cancer for health-related quality-of-life (HRQOL) domains during treatment. *Qual Life Res*, 15, 273-83.
- [93] Padilla, G. V. & Grant, M. M. 1985. Quality of life as a cancer nursing outcome variable. *ANS Adv Nurs Sci*, 8 (1), 45-60.
- [94] Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*, 13 (Suppl 2), 19-21.
- [95] Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., et al. 2011. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 29 (6), 755-60.

- [96] PharmNet.Bund. 2015. 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-based chemotherapy (2011-002380-24). Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=17&docId=3&_changebranch=true [Aufgerufen am 02.03.2016].
- [97] Plunkett, T. A., Chrystal, K. F. & Harper, P. G. 2003. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 5 (1), 28-32.
- [98] Portenoy, R. K. 2000. Cancer-related fatigue: An immense problem. *Oncologist*, 5, 350-2.
- [99] Potter, J. & Higginson, I. J. 2004. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer*, 43, 247-57.
- [100] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 33, 337-43.
- [101] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 (Suppl 3), iii27-iii39.
- [102] Rhodes, V. A., Watson, P. M. & Hanson, B. M. 1988. Patients' descriptions of the influence of tiredness and weakness on self-care abilities. *Cancer Nurs*, 11 (3), 186-94.
- [103] Roche Registration Limited. 2016. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [104] Schuette, W., Tesch, H., Buttner, H., et al. 2012. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*, 12, 14.
- [105] Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, 698-702.
- [106] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Stand: Februar 2014. Verfügbar: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [107] Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., et al. 2001. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 21 (4), 323-9.
- [108] Soria, J.-C., Felip, E., Cobo, M., et al. 2015. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (8), 897-907.
- [109] Stone, P., Richardson, A., Ream, E., et al. 2000. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol*, 11, 971-5.
- [110] Tanaka, K., Akechi, T., Okuyama, T., et al. 2002. Prevalence and screening of dyspnea interfering with daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 23 (6), 484-9.
- [111] Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., et al. 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 106.

- [112] Tessen, H. W. 2015. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Achte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2015. (Data on file). Mai 2015
- [113] Velikova, G., Coens, C., Efficace, F., et al. 2012. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *EJC Supplements*, 10 (1), 141-149.
- [114] Wong, S. S.-L., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94 (4), 451-5.
- [115] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2012. 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-based chemotherapy - LUX-Lung 8 (EUCTR2011-002380-24-ES). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002380-24-ES> [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [116] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2013. 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). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004786-17-IT> [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [117] Zhuang, S. H., Xiu, L. & Elsayed, Y. A. 2009. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer J*, 15 (5), 395-400.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³² 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	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	01.03.2016
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	467
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	9
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	468
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp.	630381
6	placebo.mp.	172274
7	5 or 6	682950
8	lung non small cell cancer/	0
9	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	49779
10	squamous.mp.	151367
11	9 or 10	193660
12	4 and 7 and 11	54

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	01.03.2016
Zeitsegment	1947 to 2016 February 29
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	afatinib/	1747
2	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	1977
3	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	118
4	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn.	1355
5	1 or 2 or 3 or 4	1984
6	(random\$ or double-blind\$).tw.	1118522
7	placebo\$.mp.	373613
8	6 or 7	1303645
9	lung non small cell cancer/	61745
10	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	87308
11	squamous.mp.	187020
12	9 or 10 or 11	260924
13	5 and 8 and 12	383

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2016
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	01.03.2016
Zeitsegment	January 2016
Suchfilter	keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	76
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	0
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
4	1 or 2 or 3	76
5	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	2106
6	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	5151
7	squamous.mp.	4578
8	5 or 6 or 7	9087
9	4 and 8	49

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel wurden die Suchstrategien in zwei Schritten erstellt. Zuerst wurde die Suche nach dem zu bewertendem Arzneimittel Afatinib gemäß Abschnitt Anhang 4-A1 durchgeführt, um einen geeigneten Brückenkomparator zu identifizieren. Darauf basierend erfolgte die Suche nach RCT auf der Seite der Vergleichsintervention Docetaxel mit folgenden Suchstrategien:

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	01.03.2016
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	docetaxel.mp.	11747
2	(lit 976 or lit976).mp.	0
3	(daxotel or dexotel or docefrez).mp.	0
4	(nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel).mp.	9
5	(rp 56976 or rp56976).mp.	30
6	(taxoter or taxotere or textot).mp.	1094
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	11897
8	erlotinib.mp.	4632
9	(cp 358774 or cp358774 or erlotinib hydrochloride).mp.	2796
10	(nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774).mp.	105
11	(r 1415 or r1415 or tarceva).mp.	281
12	8 or 9 or 10 or 11	4682
13	7 and 12	277
14	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	36502
15	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	49779
16	squamous.mp.	151367
17	14 or 15 or 16	193660
18	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp.	630381

19	placebo.mp.	172274
20	18 or 19	682950
21	13 and 17 and 20	88

Datenbankname Embase Classic+Embase
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 01.03.2016
Zeitsegment 1947 to 2016 February 29
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 -
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
(Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	docetaxel.mp.	42456
2	(lit 976 or lit976).mp.	2
3	(daxotel or dexotel or docefrez).mp.	6
4	(nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel).mp.	28
5	(rp 56976 or rp56976).mp.	82
6	(taxoter or taxotere or texot).mp.	4066
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	42519
8	erlotinib.mp. or exp erlotinib/	20030
9	(cp 358774 or cp358774 or erlotinib hydrochloride).mp.	173
10	(nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774).mp.	1063
11	(r 1415 or r1415 or tarceva).mp.	3694
12	8 or 9 or 10 or 11	20052
13	7 and 12	4253
14	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	1567
15	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	87308
16	squamous.mp.	187020
17	14 or 15 or 16	260924
18	(random\$ or double-blind\$).tw.	1118522

19	placebo\$.mp.	373613
20	18 or 19	1303645
21	13 and 17 and 20	1221

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
January 2016

Suchoberfläche OVID

Datum der Suche 01.03.2016

Zeitsegment January 2016

Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	docetaxel.mp.	2687
2	(lit 976 or lit976).mp.	0
3	(daxotel or dexotel or docefrez).mp.	0
4	(nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel).mp.	1
5	(rp 56976 or rp56976).mp.	3
6	(taxoter or taxotere or textot).mp.	177
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2763
8	erlotinib.mp.	502
9	(cp 358774 or cp358774 or erlotinib hydrochloride).mp.	166
10	(nsc 718781 or nsc718781 or osi 774 or osi774).mp.	7
11	(r 1415 or r1415 or tarceva).mp.	25
12	8 or 9 or 10 or 11	505
13	7 and 12	80
14	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	2106
15	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	5151
16	squamous.mp.	4578
17	14 or 15 or 16	9087
18	13 and 17	72

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.03.2016
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR squamous OR NSCLC [Conditions] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Gilotrif OR Giotrif [Intervention] AND Phase 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	48

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

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.03.2016
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR squamous OR NSCLC [Condition] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Giotrif OR Gilotrif [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	84
Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.03.2016
Suchstrategie	(lung cancer) AND ("Afatinib" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "Tovok" OR "Tomtovok" OR "Giotrif" OR "Gilotrif") [search query] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	25
Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.03.2016
Suchstrategie	Textfeldsuche: ((((((FT=Afatinib? OR FT=BIBW 2992?) OR FT=BIBW2992?) OR FT=Giotrif?) OR FT=Gilotrif?) OR FT=Tovok?) OR FT=Tomtovok?) AND (GIPHASTWO="1" OR GIPHASTHR="1" OR GIPHASFOU="1"))
Treffer	22

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel wurden die Suchstrategien in zwei Schritten erstellt. Zuerst wurde die Suche nach dem zu bewertendem Arzneimittel Afatinib gemäß Abschnitt Anhang 4-B1 durchgeführt, um einen geeigneten Brückenkomparator zu identifizieren. Darauf basierend erfolgte die Suche nach RCT auf der Seite der Vergleichsintervention Docetaxel mit folgenden Suchstrategien:

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.03.2016
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR squamous OR NSCLC [Conditions] AND Docetaxel and Erlotinib[Intervention] AND Phase 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	43
Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.03.2016
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR squamous OR NSCLC [Condition] AND Docetaxel and Erlotinib[Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	521
Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.03.2016
Suchstrategie	(lung cancer) AND (Docetaxel and Erlotinib) [search query] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	21
Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.03.2016
Suchstrategie	(FT=Docetaxel? AND FT=Erlotinib?) AND (GIPHASTWO="1" OR GIPHASTHR="1" OR GIPHASFOU="1")
Treffer	4

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
<i>Fragestellung 1:</i>		
[1]	Goss G., Lu S., Felip E., Ardizzoni A., Georgoulas V., Gadgeel S., Chand V., Gu Y., Olivo Y. S. and Soria. 2012. LUX-lung 8: A randomized, open-label, phase iii trial of afatinib vs. erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 23: ix174	E6 Publikationstyp
[2]	Gadgeel S., Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Wang B., Chand V. and Goss G.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: LUX-Lung 8 (LL8), a phase III trial. <i>European Respiratory Journal</i> . Conference: European Respiratory Society Annual Congress, 46(no pagination)	E6 Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[3]	Gadgeel S. M., Dols M. C., Felip E., Soria J. C., Lee K. H., Lu S., Georgoulas V., Fulop A., Goker E., Syrigos K. N., Morabito A., Senol Coskun H., Guclu S. Z., Li W., Popat S., Ardizzoni A., Lungershausen J., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Patient-reported outcome (PRO) data from the LUX-Lung 8 Phase III global trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	E6 Publikationstyp
[4]	Goss G. D., Felip E., Cobo M., Lu S., Georgoulas V., Ardizzoni A., Gadgeel S., Wang B., Chand V. K. and Soria J. C.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (PTS) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Lux-lung 8 (LL8), a phase III global trial. <i>Annals of Oncology</i> , 26: i34	E6 Publikationstyp
[5]	Goss G. D., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Li K. W., Zhou C., Park K., Solca F., Kramer N., Chand V. K. and Soria J. C.. 2015. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. <i>European Journal of Cancer</i> , 51: S626	E6 Publikationstyp
[6]	Hirsh V., Gadgeel S., Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., HyeongLee K., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Cromer J., Wang B., Chand V. and Goss G.. 2015. LUX-lung 8: A global phase III trial of Afatinib (A) vs Erlotinib (E) as second-line treatment in Patients (Pts) with advanced Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy. <i>Chest</i> . Conference: CHEST, 148(4)	E6 Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[7]	Park K., Li W., Zhou C., Felip E., Cobo M., Goss G. D., Soria J. C., Syrigos K., Kramer N., Chand V. K., Solca F. and Lu S.. 2015. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients (pts) with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. <i>Annals of Oncology</i> , 26: ix135	E6 Publikationstyp
[8]	Popat S., Felip E., Cobo M., Fulop A., Dayen C., Trigo J. M., Gregg R., Waller C. F., Gordon J., Lorence R., Wang B., Chand V. K. and Hirsh V.. 2015. Second-line afatinib vs erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: Patient-reported outcome (PRO) data from the global LUX-Lung 8 (LL8) Phase III trial. <i>European Journal of Cancer</i> , 51: S626	E6 Publikationstyp
[9]	Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K. N., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Gadgeel S. M., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	E6 Publikationstyp
<i>Fragestellung 2:</i>		
[1]	Goss G., Lu S., Felip E., Ardizzoni A., Georgoulas V., Gadgeel S., Chand V., Gu Y., Olivo Y. S. and Soria. 2012. LUX-lung 8: A randomized, open-label, phase iii trial of afatinib vs. erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 23: ix174	E6 Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[2]	Gadgeel S., Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Wang B., Chand V. and Goss G.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: LUX-Lung 8 (LL8), a phase III trial. <i>European Respiratory Journal</i> . Conference: European Respiratory Society Annual Congress, 46(no pagination)	E6 Publikationstyp
[3]	Gadgeel S. M., Dols M. C., Felip E., Soria J. C., Lee K. H., Lu S., Georgoulas V., Fulop A., Goker E., Syrigos K. N., Morabito A., Senol Coskun H., Guclu S. Z., Li W., Popat S., Ardizzoni A., Lungershausen J., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Patient-reported outcome (PRO) data from the LUX-Lung 8 Phase III global trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	E6 Publikationstyp
[4]	Goss G. D., Felip E., Cobo M., Lu S., Georgoulas V., Ardizzoni A., Gadgeel S., Wang B., Chand V. K. and Soria J. C.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (PTS) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Lux-lung 8 (LL8), a phase III global trial. <i>Annals of Oncology</i> , 26: i34	E6 Publikationstyp
[5]	Goss G. D., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Li K. W., Zhou C., Park K., Solca F., Kramer N., Chand V. K. and Soria J. C.. 2015. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. <i>European Journal of Cancer</i> , 51: S626	E6 Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[6]	Hirsh V., Gadgeel S., Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., HyeongLee K., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Cromer J., Wang B., Chand V. and Goss G.. 2015. LUX-lung 8: A global phase III trial of Afatinib (A) vs Erlotinib (E) as second-line treatment in Patients (Pts) with advanced Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy. <i>Chest</i> . Conference: CHEST, 148(4)	E6 Publikationstyp
[7]	Park K., Li W., Zhou C., Felip E., Cobo M., Goss G. D., Soria J. C., Syrigos K., Kramer N., Chand V. K., Solca F. and Lu S.. 2015. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients (pts) with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. <i>Annals of Oncology</i> , 26: ix135	E6 Publikationstyp
[8]	Popat S., Felip E., Cobo M., Fulop A., Dayen C., Trigo J. M., Gregg R., Waller C. F., Gordon J., Lorence R., Wang B., Chand V. K. and Hirsh V.. 2015. Second-line afatinib vs erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: Patient-reported outcome (PRO) data from the global LUX-Lung 8 (LL8) Phase III trial. <i>European Journal of Cancer</i> , 51: S626	E6 Publikationstyp
[9]	Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K. N., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Gadgeel S. M., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	E6 Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[10]	Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Gadgeel S. M., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): An open-label randomised controlled phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 16(8): 897-907	E1 Patientenpopulation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Ausgeschlossene RCT für die Suche nach einem geeigneten Brückenkomparator für den indirekten Vergleich von Afatinib gegenüber Docetaxel (*Fragestellung 1*)

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[1]	Abdel-Rahman O., et al. 2015. Risk of fatal pulmonary events in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with EGF receptor tyrosine kinase inhibitors: A comparative meta-analysis. <i>Future Oncology</i> , 11(7): 1109-1122	E4 Endpunkte
[2]	Ameratunga M., et al. 2014. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in advanced squamous cell carcinoma of the lung: A meta-analysis. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 10(3): 273-278	E1 Patientenpopulation
[3]	Blumenthal G. M., et al. 2015. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33(9): 1008-1014	E1 Patientenpopulation
[4]	Burotto M., et al. 2015. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: A meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. <i>Oncologist</i> , 20(4): 400-410	E1 Patientenpopulation
[5]	Gadgeel S. M., Dols M. C., Felip E., Soria J. C., Lee K. H., Lu S., Georgoulas V., Fulop A., Goker	E6 Publikationstyp

	E., Syrigos K. N., Morabito A., Senol Coskun H., Guclu S. Z., Li W., Popat S., Ardizzoni A., Lungershausen J., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Patient-reported outcome (PRO) data from the LUX-Lung 8 Phase III global trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	
[6]	Gadgeel S., Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Wang B., Chand V. and Goss G.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: LUX-Lung 8 (LL8), a phase III trial. <i>European Respiratory Journal</i> . Conference: European Respiratory Society Annual Congress, 46(no pagination)	E6 Publikationstyp
[7]	Goss G. D., Felip E., Cobo M., Lu S., Georgoulas V., Ardizzoni A., Gadgeel S., Wang B., Chand V. K. and Soria J. C.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (PTS) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Lux-lung 8 (LL8), a phase III global trial. <i>Annals of Oncology</i> , 26: i34	E6 Publikationstyp
[8]	Goss G. D., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., Li K. W., Zhou C., Park K., Solca F., Kramer N., Chand V. K. and Soria J. C.. 2015. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. <i>European Journal of Cancer</i> , 51: S626	E6 Publikationstyp
[9]	Goss G., Lu S., Felip E., Ardizzoni A., Georgoulas V., Gadgeel S., Chand V., Gu Y., Olivo Y. S. and Soria. 2012. LUX-lung 8: A randomized, open-label, phase iii trial of afatinib vs. erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 23: ix174	E6 Publikationstyp
[10]	Hirsh V., Gadgeel S., Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K., HyeongLee K., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z.,	E6 Publikationstyp

	Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A., Cromer J., Wang B., Chand V. and Goss G.. 2015. LUX-lung 8: A global phase III trial of Afatinib (A) vs Erlotinib (E) as second-line treatment in Patients (Pts) with advanced Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy. <i>Chest</i> . Conference: CHEST, 148(4)	
[11]	Lee C. K., et al. 2013. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 105(9): 595-605	E1 Patientenpopulation
[12]	Park K., Li W., Zhou C., Felip E., Cobo M., Goss G. D., Soria J. C., Syrigos K., Kramer N., Chand V. K., Solca F. and Lu S.. 2015. Phase III trial of afatinib vs erlotinib in patients (pts) with squamous cell carcinoma (SCC) of the lung (LUX-Lung 8): EGFR molecular aberrations and survival outcomes. <i>Annals of Oncology</i> , 26: ix135	E6 Publikationstyp
[13]	Popat S., Felip E., Cobo M., Fulop A., Dayen C., Trigo J. M., Gregg R., Waller C. F., Gordon J., Lorence R., Wang B., Chand V. K. and Hirsh V.. 2015. Second-line afatinib vs erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung: Patient-reported outcome (PRO) data from the global LUX-Lung 8 (LL8) Phase III trial. <i>European Journal of Cancer</i> , 51: S626	E6 Publikationstyp
[14]	Qi W. X., et al. 2013. Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with EGFR-TKIs: A meta-analysis of 22 phase III randomized controlled trials. <i>Respiratory Medicine</i> , 107(8): 1280-1283	E2 Intervention
[15]	Qi W. X., et al. 2015. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 24 phase III clinical trials. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 27(1): 40-51	E4 Endpunkte
[16]	Soon Y. Y., et al. 2015. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: A systematic review and meta-analysis. <i>Radiotherapy and Oncology</i> , 114(2): 167-172	E1 Patientenpopulation
[17]	Soria J. C., Felip E., Cobo M., Lu S., Syrigos K. N., Lee K. H., Goker E., Georgoulas V., Li W., Isla D., Guclu S. Z., Morabito A., Min Y. J., Ardizzoni A.,	E6 Publikationstyp

	Gadgeel S. M., Wang B., Chand V. K. and Goss G. D.. 2015. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	
[18]	Zhang W. Q., et al. 2014. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with/without EGFR-mutation: Evidence based on recent phase III randomized trials. <i>Medical Science Monitor</i> , 20: 2666-2676	E1 Patientenpopulation

Ausgeschlossene RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel gegen den Brückenkomparator Erlotinib (*Fragestellung 1*)

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[1]	Ciuleanu T., Stelmakh L., Cicenias S., Miliauskas S., Grigorescu A. C., Hillenbach C., Johannsdottir H. K., Klughammer B. and Gonzalez E. E.. 2012. 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</i> , Oncology. 13(3): 300-8	E2 Intervention
[2]	Gao G., Ren S., Li A., He Y., Chen X., Li W., Zhou F., Li S. and Zhou C.. 2013. A meta-analysis of comparing EGFR-TKI with chemotherapy as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type EGFR. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 1)	E1 Patientenpopulation
[3]	Garassino M. C., Torri V., Marabese M., Copreni E., Farina G., Longo F., Bettini A., Moscetti L., Martelli O., Tomirotti M., Alabisio O., Pavese I., Sarobba M. G., Veronese S., Ganzinelli M., Marsoni S., Brogginini M. and Rulli E.. 2013. Prognostic and predictive role of kras mutations in patients with advanced non small cell lung cancer treated with docetaxel or erlotinib as second line treatment in the tailor trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 8: S1198	E1 Patientenpopulation

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[4]	Garassino M., Rulli E., Marabese M., Torri V., Longo F., Ganzinelli M., Farina G., Veronese S., Marsoni S. and Broggin M.. 2013. Prognostic and predictive role of KRAS mutations in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with docetaxel or erlotinib as second line treatment in the TAILOR trial. <i>European journal of cancer</i> , 49(27)	E6 Publikationstyp
[5]	Gregorc V., Novello S., Lazzari C., Barni S., Aieta M., Mencoboni M., Grossi F., De Pas T., de Marinis F., Bearz A., Floriani I., Torri V., Bulotta A., Cattaneo A., Grigorieva J., Tsy-pin M., Roder J., Doglioni C., Levra M. G., Petrelli F., Foti S., Vigano M., Bachi A. and Roder H.. 2014. 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>The Lancet, Oncology</i> . 15(7): 713-21	E2 Intervention
[6]	Hawkins N., Scott D. A., Woods B. S. and Thatcher N.. 2008. Time to broaden our horizons; the case for network meta-analysis within relapsed nonsmall cell lung cancer (NSCLC). <i>Annals of Oncology</i> , 19 (S8): viii115	E1 Patientenpopulation
[7]	Ibata H., Ando M., Asami K., Okano Y., Fukuda M., Nakagawa H., Kozuki T., Endo T., Tamura A., Kamimura M., Sakamoto K., Yoshimi M., Soejima Y., Tomizawa Y., Isa S. I., Takada M., Saka H., Kubo A. and Kawaguchi T.. 2014. 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</i> , 32(15 SUPPL. 1)	E1 Patientenpopulation
[8]	Jazieh A. R., Al Sudairy R., Abu-Shraie N., Al Suwairi W., Ferwana M. and Murad H.. 2013. Erlotinib in wild type epidermal growth factor receptor non-small cell lung cancer: A systematic review. <i>Annals of Thoracic Medicine</i> , 8(4): 204-208	E1 Patientenpopulation

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[9]	Kawaguchi T., Ando M., Asami K., Okano Y., Fukuda M., Nakagawa H., Ibata H., Kozuki T., Endo T., Tamura A., Kamimura M., Sakamoto K., Yoshimi M., Soejima Y., Tomizawa Y., Isa S., Takada M., Saka H. and Kubo A.. 2014. 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</i> , 32(18): 1902-8	E2 Intervention
[10]	Lee C. K., Brown C., Gralla R. J., Hirsh V., Thongprasert S., Tsai C. M., Tan E. H., Ho J. C., Chu da T., Zaatar A., Osorio Sanchez J. A., Vu V. V., Au J. S., Inoue A., Lee S. M., GebSKI V. and Yang J. C.. 2013. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 105(9): 595-605	E1 Patientenpopulation
[11]	Lee J. K., Hahn S., Kim D. W., Suh K. J., Keam B., Kim T. M., Lee S. H. and Heo D. S.. 2014. 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>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> , 311(14): 1430-1437	E1 Patientenpopulation
[12]	Li N., Yang L., Ou W., Zhang L., Zhang S. L. and Wang S. Y.. 2014. Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. <i>PLoS ONE</i> , 9(7)	E1 Patientenpopulation

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[13]	Okano Y., Ando M., Asami K., Fukuda M., Nakagawa H., Iyata H., Kozuki T., Endo T., Tamura A., Kamimura M., Sakamoto K., Yoshimi M., Soejima Y., Tomizawa Y., Isa S., Takada M., Saka H., Kubo A. and Kawaguchi T.. 2013. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 1)	E1 Patientenpopulation
[14]	Peters S., Smit E. F., Dafni U., Aix S. P., Massuti B., Gautschi O., Coate L., Martin A. L., Van Heemst R., Berghmans T., Meldgaard P., Dols M. C., Noguera J. G., Floriani I. C., Kassapian M., Kuruvilla Y. C. K., Gasca-Ruchti A., Zielinski C., Gregorc V. and Stahel R. A.. 2015. Randomized phase III trial of erlotinib vs. Docetaxel in patients with advanced squamous cell non-small cell lung cancer (SqNSCLC) failing first line platinum based doublet chemotherapy stratified by veristrat good vs veristrat poor: The european thoracic oncology platform (ETOP) EMPHASIS trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(15 SUPPL. 1)	E6 Publikationstyp
[15]	Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. and Barni S.. 2012. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of 13 randomized trials. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 13(2): 107-114	E1 Patientenpopulation
[16]	Petrelli F., Cabiddu M., Borgonovo K. and Barni S.. 2012. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Annals of Oncology</i> , 23(7): 1672-1679	E1 Patientenpopulation

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[17]	Pochesci A., Trenta P., Iacovelli R., Palleschi M., Prete A. A., Magri V., Mosillo C., Pellegrino D., De Benedetto A. and Cortesi E.. 2013. Reversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinases inhibitors (rEGFR-TKIs), erlotinib or gefitinib, compared to chemotherapy (CHT) in previously treated metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) patients (PTS): A meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> , 80: S32-S33	E1 Patientenpopulation
[18]	Qi W. X., Shen Z., Lin F., Sun Y. J., Min D. L., Tang L. N., He A. N. and Yao Y.. 2012. 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>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</i> , 13(10): 5177-5182	E1 Patientenpopulation
[19]	Qi W. X., Sun Y. J., Shen Z. and Yao Y.. 2015. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 24 phase III clinical trials. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 27(1): 40-51	E2 Intervention
[20]	Qi W. X., Tang L. N., Sun Y. J., He A. N., Lin F., Shen Z. and Yao Y.. 2013. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. <i>Annals of Oncology</i> , 24(12): 2943-2952	E2 Intervention
[21]	Rulli E., Marabese M., Torri V., Farina G., Veronese S., Bettini A., Longo F., Moscetti L., Ganzinelli M., Lauricella C., Copreni E., Labianca R., Martelli O., Marsoni S., Brogginini M. and Garassino M. C.. 2015. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: Results from the TAILOR trial. <i>Annals of oncology</i> , 26(10): 2079-84	E1 Patientenpopulation

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[22]	Sorlini C., Barni S., Petrelli F., Novello S., De Marinis F., De Pas T. M., Grossi F., Bearz A., Mencoboni M., Aieta M., Caprioli A., Antonelli P., Zilembo N., Bachi A., Floriani I., Roder H., Roder J., Grigorieva J., Lazzari C. and Gregorc V.. 2011. PROSE: Randomized proteomic stratified phase III study of second line erlotinib versus chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 1)	E2 Intervention
[23]	Tassinari D., Scarpi E., Sartori S., Tamburini E., Santelmo C., Tombesi P. and Lazzari-Agli L.. 2009. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. <i>Chest</i> , 135(6): 1596-1609	E2 Intervention
[24]	Vale C. L., Burdett S., Fisher D. J., Navani N., Parmar M. K. B., Copas A. J. and Tierney J. F.. 2015. Should tyrosine kinase inhibitors be considered for advanced non-small-cell lung cancer patients with wild type EGFR? Two systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 16(3): 173-182.e4	E5 Studientyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Ausgeschlossene RCT für die Suche nach Afatinib (gemäß Fragestellung 1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00514943	BIBW 2992 (Afatinib) in Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514943	E1 Patientenpopulation
[2]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 "Afatinib" in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	E5 Studientyp
[3]	NCT00656136	BIBW 2992 and BSC Versus Placebo and BSC in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib (LUX-LUNG 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656136	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[4]	NCT00711594	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	E1 Patientenpopulation
[5]	NCT00730925	Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	E1 Patientenpopulation
[6]	NCT00796549	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	E5 Studientyp
[7]	NCT00949650	BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[8]	NCT01003899	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]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	E1 Patientenpopulation
[9]	NCT01085136	LUX-Lung 5: Afatinib Plus Weekly Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Single Agent Chemotherapy Following Afatinib Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085136	E1 Patientenpopulation
[10]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1 st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[11]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[12]	NCT01345669	LUX-Head&Neck 2: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Placebo for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer After Treatment With Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345669	E1 Patientenpopulation
[13]	NCT01345682	LUX-Head&Neck 1: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345682	E1 Patientenpopulation
[14]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[15]	NCT01415674	Research of Biomarkers of Activity and Efficacy of BIBW2992 in Untreated Non-metastatic HNSCC Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415674	E1 Patientenpopulation
[16]	NCT01427478	Evaluation of Afatinib in Maintenance Therapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427478	E1 Patientenpopulation
[17]	NCT01480141	A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	E5 Studientyp
[18]	NCT01538381	Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538381	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[19]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	E5 Studientyp
[20]	NCT01553942	Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	E2 Intervention
[21]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV-Negative HNSCC.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732640	E1 Patientenpopulation
[22]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[23]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[24]	NCT01824823	Afatinib After Chemoradiation and Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at High-Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824823	E1 Patientenpopulation
[25]	NCT01853826	An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1 st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	E5 Studientyp
[26]	NCT01856478	LUX-Head&Neck 3: Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856478	E1 Patientenpopulation
[27]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[28]	NCT01880515	Tetracycline as a Prophylaxis for Rash in Patients With NSCLC Receiving Treatment With BIBW 2992. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880515	E2 Intervention
[29]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	E1 Patientenpopulation
[30]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	E5 Studientyp
[31]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[32]	NCT02108964	A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	E5 Studientyp
[33]	NCT02131155	LUX-Head & Neck 4: Afatinib (BIBW 2992) Versus Placebo for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer After Treatment With Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131155	E1 Patientenpopulation
[34]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	E5 Studientyp
[35]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[36]	NCT02271906	The ATAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271906	E5 Studientyp
[37]	NCT02353936	A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353936	E1 Patientenpopulation
[38]	NCT02369484	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369484	E5 Studientyp
[39]	NCT02438722	Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438722	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[40]	NCT02450656	Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450656	E2 Intervention
[41]	NCT02470065	Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470065	E1 Patientenpopulation
[42]	NCT02488694	Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488694	E1 Patientenpopulation
[43]	NCT02514174	Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514174	E5 Studientyp
[44]	NCT02541903	Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541903	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[45]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597946	E2 Intervention
[46]	NCT02625168	Afatinib vs Erlotinib as 2 nd TKI After Failure to 1 st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625168	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[47]	NCT02695290	Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695290	E5 Studientyp
ICTRP-WHO			
[48]	ACTRN12613001221741	The Effect of Afatinib on the Anti-Tumour Immune Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001221741	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[49]	CTRI/2014/08/00 4896	A randomised, open-label, phase III study to check the efficacy and safety of oral afatinib versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (Cancer) who have progressed after platinum-based therapy like cisplatin or carboplatin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004896	E1 Patientenpopulation
[50]	CTRI/2014/08/00 4907	Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[51]	EUCTR2007-005983-28-ES	<p>Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan al tratamiento con erlotinib o gefitinib Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005983-28-ES</p>	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[52]	EUCTR2008-001264-37-IT	<p>A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT</p>	E5 Studientyp
[53]	EUCTR2008-001546-67-BE	<p>A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients - BIBW 2992 in demographically / genotypically NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001546-67-BE</p>	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[54]	EUCTR2009-014563-39-DE	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 erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E2 Intervention
[55]	EUCTR2009-015911-42-NL	Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	E2 Intervention
[56]	EUCTR2009-017661-34-CZ	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1 st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[57]	EUCTR2010-023265-22-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy of afatinib (BIBW 2992) in maintenance therapy after postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for squamous-cell carcinoma of the head and neck : a GORTEC collaborative group study 2010-02 - BIBW 2992 ORL. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023265-22-FR	E1 Patientenpopulation
[58]	EUCTR2011-001814-33-SE	Afatinib vs. gefitinib in 1 st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	E1 Patientenpopulation
[59]	EUCTR2012-004537-16-GB	ABLE Trial – Afatinib Before Lung surgEry. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004537-16-GB	E5 Studientyp
[60]	EUCTR2014-001077-14-RO	Afatinib as second-line therapy for lung cancer with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001077-14-RO	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[61]	EUCTR2014-001855-22-NL	Afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001855-22-NL	E2 Intervention
[62]	EUCTR2014-001983-36-DE	A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after first line treatment with afatinib followed by a platinum-based induction chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001983-36-DE	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[63]	EUCTR2015-001477-41-PT	BI 1361849 (CV9202) + afatinib compared with placebo + afatinib in first-line NSCLC harbouring common EGFR mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001477-41-PT	E1 Patientenpopulation
[64]	EUCTR2015-003390-15-FR	Study evaluating the combination of cetuximab with afatinib for patient with EGFR mutated lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003390-15-FR	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[65]	JPRN- UMIN000014065	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	E5 Studientyp
[66]	JPRN- UMIN000014181	Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	E5 Studientyp
[67]	JPRN- UMIN000014443	Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. -Phase II study-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	E5 Studientyp
[68]	JPRN- UMIN000014710	Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[69]	JPRN- UMIN000014820	Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	E5 Studientyp
[70]	JPRN- UMIN000014981	Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	E5 Studientyp
[71]	JPRN- UMIN000015414	Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	E5 Studientyp
[72]	JPRN- UMIN000015552	The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[73]	JPRN- UMIN000015568	Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	E5 Studientyp
[74]	JPRN- UMIN000015582	Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	E5 Studientyp
[75]	JPRN- UMIN000015834	Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	E5 Studientyp
[76]	JPRN- UMIN000015944	Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation: phase I study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[77]	JPRN- UMIN000016029	Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	E2 Intervention
[78]	JPRN- UMIN000016441	Dose-escalation Study of Afatinib in Elderly Patients with EGFR mutation for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016441	E5 Studientyp
[79]	JPRN- UMIN000016444	A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444	E5 Studientyp
[80]	JPRN- UMIN000017050	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-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[81]	JPRN- UMIN000017877	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017877	E1 Patientenpopulation
[82]	JPRN- UMIN000020370	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). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020370	E5 Studientyp
[83]	JPRN- UMIN000020688	Phase 2 study of low-dose Afatinib maintenance therapy for patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020688	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[84]	JPRN- UMIN000020781	The oral administration of amino acids cystine and theanine for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020781	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[85]	NCT00514943	BIBW 2992 (Afatinib) in Head & Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514943	E1 Patientenpopulation
[86]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 “Afatinib” in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148	E5 Studientyp
[87]	NCT00711594	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711594	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[88]	NCT00993499	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	E2 Intervention
[89]	NCT01003899	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]. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	E5 Studientyp
[90]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	E5 Studientyp
[91]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1 st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[92]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156545	E2 Intervention
[93]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209650	E5 Studientyp
[94]	NCT01345682	LUX-Head&Neck 1: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345682	E1 Patientenpopulation
[95]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415011	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[96]	NCT01415674	Research of Biomarkers of Activity and Efficacy of BIBW2992 in Untreated Non-metastatic HNSCC Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415674	E1 Patientenpopulation
[97]	NCT01538381	Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01538381	E1 Patientenpopulation
[98]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	E5 Studientyp
[99]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	E5 Studientyp
[100]	NCT01721525	Induction Chemotherapy With Afatinib, Ribavirin, and Weekly Carboplatin/Paclitaxel for Stage IVA/IVB HPV Associated Oropharynx Squamous Cell Cancer (OPSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721525	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[101]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV- Negative HNSCC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732640	E1 Patientenpopulation
[102]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	E5 Studientyp
[103]	NCT01776684	Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776684	E5 Studientyp
[104]	NCT01783587	Safety Study of Afatinib and Postoperative Radiation Therapy to Treat Head and Neck Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783587	E1 Patientenpopulation
[105]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[106]	NCT01824823	Afatinib After Chemoradiation and Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at High-Risk of Recurrence. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824823	E1 Patientenpopulation
[107]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	E2 Intervention
[108]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	E2 Intervention
[109]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[110]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932229	E5 Studientyp
[111]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	E5 Studientyp
[112]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	E2 Intervention
[113]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	E5 Studientyp
[114]	NCT02047903	GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047903	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[115]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	E5 Studientyp
[116]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145637	E2 Intervention
[117]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183883	E5 Studientyp
[118]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	E2 Intervention
[119]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[120]	NCT02353936	A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353936	E1 Patientenpopulation
[121]	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[122]	NCT02369484	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369484	E5 Studientyp
[123]	NCT02438722	Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438722	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[124]	NCT02450656	Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450656	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[125]	NCT02470065	Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470065	E1 Patientenpopulation
[126]	NCT02488694	Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488694	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[127]	NCT02514174	Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514174	E5 Studientyp
[128]	NCT02541903	Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541903	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[129]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597946	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[130]	NTR5203	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5203	E5 Studientyp
EU-CTR			
[131]	2007-005983-28	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005983-28	E1 Patientenpopulation
[132]	2008-001264-37	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[133]	2008-001546-67	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	E5 Studientyp
[134]	2008-005615-18	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 activ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18	E1 Patientenpopulation
[135]	2009-014563-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[136]	2009-015911-42	A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbix®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	E1 Patientenpopulation
[137]	2009-017661-34	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naïve (1 st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	E5 Studientyp
[138]	2011-001814-33	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[139]	2011-003608-19	Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	E1 Patientenpopulation
[140]	2011-005215-86	A Phase ½, 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). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	E1 Patientenpopulation
[141]	2012-004391-19	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[142]	2012-004537-16	An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	E1 Patientenpopulation
[143]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2 nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	E2 Intervention
[144]	2014-000726-37	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[145]	2014-001077-14	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001077-14	E5 Studientyp
[146]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	E2 Intervention
[147]	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[148]	2014-001983-36	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001983-36	E1 Patientenpopulation
[149]	2014-002238-29	Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	E1 Patientenpopulation
[150]	2014-005098-35	Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005098-35	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[151]	2015-001241-84	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, EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001241-84	E1 Patientenpopulation
[152]	2015-001477-41	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-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001477-41	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[153]	2015-002646-31	Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGF.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[154]	2015-003390-15	Phase II study evaluating the combination of cetuximab with afatinib as first-line treatment for patients with EGFR mutated Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003390-15	E1 Patientenpopulation
PharmNetBund			
[155]	2006-002018-36	An open label phase II trial to assess the efficacy and safety of a once daily oral dose of 50 mg BIBW 2992 in two cohorts of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two chemotherapy regimen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[156]	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[157]	2007-005983-28	Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus bestsupportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lungcancer patients failing erlotinib or gefitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[158]	2008-005615-18	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[159]	2009-014563-39	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 erlotinib or gefitinib treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[160]	2009-015476-98	LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[161]	2010-021415-16	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[162]	2010-024164-18	Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[163]	2011-000391-34	LUX-Head & Neck 1A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[164]	2011-000392-14	LUX-Head & Neck 2A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in primary unresected patients with stage III, IVa, or IVb loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[165]	2011-001765-41	Single-arm, open-label, multicentre phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) in combination with vinorelbine for the treatment of patients with metastatic breast cancer with intermediate HER2 expression (HER2 2+ by immunohistochemistry, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) negative) after failure of first-line therapy in the metastatic setting and having been pre-treated with anthracyclines. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[166]	2011-001814-33	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[167]	2011-004063-77	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[168]	2011-004704-38	Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemo-therapy (DAFNE study). - Eine Phase II Studie zur Untersuchung der doppelten HER2-Blockade mit Afatinib und Trastuzumab in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem primärem Brustkrebs (DAFNE Studie).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[169]	2013-004482-14	A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut-TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[170]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[171]	2014-000726-37	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[172]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[173]	2014-005098-35	Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[174]	2015-001241-84	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). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[175]	2015-001477-41	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-line treatment for patients with stage IV adenocarcinoma of the lung harbouring common EGFR mutations.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

Ausgeschlossene RCT für die Suche nach Afatinib (gemäß *Fragestellung 2*)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00514943	BIBW 2992 (Afatinib) in Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514943	E1 Patientenpopulation
[2]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 “Afatinib” in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[3]	NCT00656136	BIBW 2992 and BSC Versus Placebo and BSC in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib (LUX-LUNG 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656136	E1 Patientenpopulation
[4]	NCT00711594	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	E1 Patientenpopulation
[5]	NCT00730925	Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	E1 Patientenpopulation
[6]	NCT00796549	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[7]	NCT00949650	BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	E1 Patientenpopulation
[8]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harbouring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	E1 Patientenpopulation
[9]	NCT01085136	LUX-Lung 5: Afatinib Plus Weekly Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Single Agent Chemotherapy Following Afatinib Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085136	E1 Patientenpopulation
[10]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1 st Line Non- small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[11]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[12]	NCT01345669	LUX-Head&Neck 2: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Placebo for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer After Treatment With Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345669	E1 Patientenpopulation
[13]	NCT01345682	LUX-Head&Neck 1: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345682	E1 Patientenpopulation
[14]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[15]	NCT01415674	Research of Biomarkers of Activity and Efficacy of BIBW2992 in Untreated Non-metastatic HNSCC Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415674	E1 Patientenpopulation
[16]	NCT01427478	Evaluation of Afatinib in Maintenance Therapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427478	E1 Patientenpopulation
[17]	NCT01480141	A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	E5 Studientyp
[18]	NCT01523587	LUX-Lung 8: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Erlotinib for the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer After at Least One Prior Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523587	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[19]	NCT01538381	Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538381	E1 Patientenpopulation
[20]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	E5 Studientyp
[21]	NCT01553942	Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	E2 Intervention
[22]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV-Negative HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732640	E1 Patientenpopulation
[23]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[24]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	E5 Studientyp
[25]	NCT01824823	Afatinib After Chemoradiation and Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at High-Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824823	E1 Patientenpopulation
[26]	NCT01853826	An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naïve (1 st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	E5 Studientyp
[27]	NCT01856478	LUX-Head&Neck 3: Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856478	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[28]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	E2 Intervention
[29]	NCT01880515	Tetracycline as a Prophylaxis for Rash in Patients With NSCLC Receiving Treatment With BIBW 2992. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880515	E2 Intervention
[30]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	E1 Patientenpopulation
[31]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[32]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	E5 Studientyp
[33]	NCT02108964	A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	E5 Studientyp
[34]	NCT02131155	LUX-Head & Neck 4: Afatinib (BIBW 2992) Versus Placebo for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer After Treatment With Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131155	E1 Patientenpopulation
[35]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[36]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	E5 Studientyp
[37]	NCT02271906	The ATTAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271906	E5 Studientyp
[38]	NCT02353936	A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353936	E1 Patientenpopulation
[39]	NCT02369484	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369484	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[40]	NCT02438722	Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438722	E1 Patientenpopulation
[41]	NCT02450656	Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450656	E2 Intervention
[42]	NCT02470065	Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470065	E1 Patientenpopulation
[43]	NCT02488694	Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488694	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[44]	NCT02514174	Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514174	E5 Studientyp
[45]	NCT02541903	Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541903	E1 Patientenpopulation
[46]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597946	E2 Intervention
[47]	NCT02625168	Afatinib vs Erlotinib as 2 nd TKI After Failure to 1 st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625168	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[48]	NCT02695290	Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695290	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
ICTRP-WHO			
[49]	ACTRN1261300 1221741	The Effect of Afatinib on the Anti-Tumour Immune Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001221741	E5 Studientyp
[50]	CTRI/2014/08/00 4896	A randomised, open-label, phase III study to check the efficacy and safety of oral afatinib versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (Cancer) who have progressed after platinum-based therapy like cisplatin or carboplatin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004896	E1 Patientenpopulation
[51]	CTRI/2014/08/00 4907	Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[52]	EUCTR2007-005983-28-ES	<p>Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan al tratamiento con erlotinib o gefitinib; Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005983-28-ES</p>	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[53]	EUCTR2008-001264-37-IT	<p>A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT</p>	E5 Studientyp
[54]	EUCTR2008-001546-67-BE	<p>A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients - BIBW 2992 in demographically / genotypically NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001546-67-BE</p>	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[55]	EUCTR2009-014563-39-DE	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 erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E2 Intervention
[56]	EUCTR2009-015911-42-NL	Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	E2 Intervention
[57]	EUCTR2009-017661-34-CZ	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1 st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[58]	EUCTR2010-023265-22-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy of afatinib (BIBW 2992) in maintenance therapy after postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for squamous-cell carcinoma of the head and neck : a GORTEC collaborative group study 2010-02 - BIBW 2992 ORL. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023265-22-FR	E1 Patientenpopulation
[59]	EUCTR2011-001814-33-SE	Afatinib vs. gefitinib in 1 st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	E1 Patientenpopulation
[60]	EUCTR2011-002380-24-ES	Comparison of afatinib to erlotinib in squamous cell lung cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002380-24-ES	E1 Patientenpopulation
[61]	EUCTR2012-004537-16-GB	ABLE Trial – Afatinib Before Lung surgEry. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004537-16-GB	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[62]	EUCTR2014-001077-14-RO	Afatinib as second-line therapy for lung cancer with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001077-14-RO	E5 Studientyp
[63]	EUCTR2014-001855-22-NL	Afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001855-22-NL	E2 Intervention
[64]	EUCTR2014-001983-36-DE	A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after first line treatment with afatinib followed by a platinum-based induction chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001983-36-DE	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[65]	EUCTR2015-001477-41-PT	BI 1361849 (CV9202) + afatinib compared with placebo + afatinib in first-line NSCLC harbouring common EGFR mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001477-41-PT	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[66]	EUCTR2015-003390-15-FR	Study evaluating the combination of cetuximab with afatinib for patient with EGFR mutated lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003390-15-FR	E1 Patientenpopulation
[67]	JPRN-UMIN000014065	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	E5 Studientyp
[68]	JPRN-UMIN000014181	Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	E5 Studientyp
[69]	JPRN-UMIN000014443	Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. -Phase II study-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[70]	JPRN- UMIN000014710	Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	E2 Intervention
[71]	JPRN- UMIN000014820	Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	E5 Studientyp
[72]	JPRN- UMIN000014981	Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	E5 Studientyp
[73]	JPRN- UMIN000015414	Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	E5 Studientyp
[74]	JPRN- UMIN000015552	The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[75]	JPRN-UMIN000015568	Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	E5 Studientyp
[76]	JPRN-UMIN000015582	Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	E5 Studientyp
[77]	JPRN-UMIN000015834	Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	E5 Studientyp
[78]	JPRN-UMIN000015944	Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation: phase I study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[79]	JPRN-UMIN000016029	Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	E2 Intervention
[80]	JPRN-UMIN000016441	Dose-escalation Study of Afatinib in Elderly Patients with EGFR mutation for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016441	E5 Studientyp
[81]	JPRN-UMIN000016444	A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444	E5 Studientyp
[82]	JPRN-UMIN000017050	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-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[83]	JPRN-UMIN000017877	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017877	E1 Patientenpopulation
[84]	JPRN-UMIN000020370	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). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020370	E5 Studientyp
[85]	JPRN-UMIN000020688	Phase 2 study of low-dose Afatinib maintenance therapy for patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020688	E5 Studientyp
[86]	JPRN-UMIN000020781	The oral administration of amino acids cystine and theanine for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020781	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[87]	NCT00514943	BIBW 2992 (Afatinib) in Head & Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514943	E1 Patientenpopulation
[88]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 “Afatinib” in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148	E5 Studientyp
[89]	NCT00711594	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711594	E5 Studientyp
[90]	NCT00993499	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[91]	NCT01003899	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]. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	E5 Studientyp
[92]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	E5 Studientyp
[93]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1 st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393	E1 Patientenpopulation
[94]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156545	E2 Intervention
[95]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209650	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[96]	NCT01345682	LUX-Head&Neck 1: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345682	E1 Patientenpopulation
[97]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415011	E5 Studientyp
[98]	NCT01415674	Research of Biomarkers of Activity and Efficacy of BIBW2992 in Untreated Non-metastatic HNSCC Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415674	E1 Patientenpopulation
[99]	NCT01538381	Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01538381	E1 Patientenpopulation
[100]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[101]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	E5 Studientyp
[102]	NCT01721525	Induction Chemotherapy With Afatinib, Ribavirin, and Weekly Carboplatin/Paclitaxel for Stage IVA/IVB HPV Associated Oropharynx Squamous Cell Cancer (OPSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721525	E1 Patientenpopulation
[103]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV-Negative HNSCC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732640	E1 Patientenpopulation
[104]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	E5 Studientyp
[105]	NCT01776684	Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776684	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[106]	NCT01783587	Safety Study of Afatinib and Postoperative Radiation Therapy to Treat Head and Neck Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783587	E1 Patientenpopulation
[107]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	E1 Patientenpopulation
[108]	NCT01824823	Afatinib After Chemoradiation and Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at High-Risk of Recurrence. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824823	E1 Patientenpopulation
[109]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	E2 Intervention
[110]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[111]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	E5 Studientyp
[112]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932229	E5 Studientyp
[113]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	E5 Studientyp
[114]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	E2 Intervention
[115]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[116]	NCT02047903	GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047903	E1 Patientenpopulation
[117]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	E5 Studientyp
[118]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145637	E2 Intervention
[119]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183883	E5 Studientyp
[120]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[121]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	E5 Studientyp
[122]	NCT02353936	A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353936	E1 Patientenpopulation
[123]	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[124]	NCT02369484	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369484	E5 Studientyp
[125]	NCT02438722	Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438722	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[126]	NCT02450656	Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450656	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[127]	NCT02470065	Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470065	E1 Patientenpopulation
[128]	NCT02488694	Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488694	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[129]	NCT02514174	Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514174	E5 Studientyp
[130]	NCT02541903	Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541903	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[131]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597946	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[132]	NTR5203	A study of radioactive afatinib, [18F] afatinib, in lung cancer patients, to evaluate its uptake in tumors and its predictive value to identify patients who will respond to afatinib therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5203	E5 Studientyp
EU-CTR			
[133]	2007-005983-28	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005983-28	E1 Patientenpopulation
[134]	2008-001264-37	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[135]	2008-001546-67	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	E5 Studientyp
[136]	2008-005615-18	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 activ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18	E1 Patientenpopulation
[137]	2009-014563-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[138]	2009-015911-42	A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbix®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	E1 Patientenpopulation
[139]	2009-017661-34	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1 st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	E5 Studientyp
[140]	2011-001814-33	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[141]	2011-002380-24	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-. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002380-24	E1 Patientenpopulation
[142]	2011-003608-19	Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	E1 Patientenpopulation
[143]	2011-005215-86	A Phase ½, 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). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[144]	2012-004391-19	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E2 Intervention
[145]	2012-004537-16	An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	E1 Patientenpopulation
[146]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2 nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[147]	2014-000726-37	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	E2 Intervention
[148]	2014-001077-14	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001077-14	E5 Studientyp
[149]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[150]	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	E2 Intervention
[151]	2014-001983-36	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001983-36	E1 Patientenpopulation
[152]	2014-002238-29	Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[153]	2014-005098-35	Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005098-35	E5 Studientyp
[154]	2015-001241-84	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, EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001241-84	E1 Patientenpopulation
[155]	2015-001477-41	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-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001477-41	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[156]	2015-002646-31	Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGF.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31	E5 Studientyp
[157]	2015-003390-15	Phase II study evaluating the combination of cetuximab with afatinib as first-line treatment for patients with EGFR mutated Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003390-15	E1 Patientenpopulation
PharmNetBund			
[158]	2006-002018-36	An open label phase II trial to assess the efficacy and safety of a once daily oral dose of 50 mg BIBW 2992 in two cohorts of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two chemotherapy regimen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[159]	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[160]	2007-005983-28	Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus bestsupportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lungcancer patients failing erlotinib or gefitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[161]	2008-005615-18	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[162]	2009-014563-39	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 erlotinib or gefitinib treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[163]	2009-015476-98	LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[164]	2010-021415-16	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[165]	2010-024164-18	Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[166]	2011-000391-34	LUX-Head & Neck 1A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[167]	2011-000392-14	LUX-Head & Neck 2A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in primary unresected patients with stage III, IVa, or IVb loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[168]	2011-001765-41	Single-arm, open-label, multicentre phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) in combination with vinorelbine for the treatment of patients with metastatic breast cancer with intermediate HER2 expression (HER2 2+ by immunohistochemistry, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) negative) after failure of first-line therapy in the metastatic setting and having been pre-treated with anthracyclines. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[169]	2011-001814-33	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[170]	2011-002380-24	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-based chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[171]	2011-004063-77	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[172]	2011-004704-38	Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemo-therapy (DAFNE study). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[173]	2013-004482-14	A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut-TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[174]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[175]	2014-000726-37	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[176]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[177]	2014-005098-35	Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[178]	2015-001241-84	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). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[179]	2015-001477-41	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-line treatment for patients with stage IV adenocarcinoma of the lung harbouring common EGFR mutations.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Ausgeschlossene RCT für die Suche nach einem geeigneten Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich von Afatinib gegen Docetaxel (*Fragestellung 1*)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00514943	BIBW 2992 (Afatinib) in Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514943	E1 Patientenpopulation
[2]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 “Afatinib” in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	E5 Studientyp
[3]	NCT00656136	BIBW 2992 and BSC Versus Placebo and BSC in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib (LUX-LUNG 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656136	E1 Patientenpopulation
[4]	NCT00711594	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[5]	NCT00730925	Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	E1 Patientenpopulation
[6]	NCT00796549	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	E5 Studientyp
[7]	NCT00949650	BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	E1 Patientenpopulation
[8]	NCT01003899	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]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[9]	NCT01085136	LUX-Lung 5: Afatinib Plus Weekly Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Single Agent Chemotherapy Following Afatinib Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085136	E1 Patientenpopulation
[10]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1 st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	E1 Patientenpopulation
[11]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[12]	NCT01345669	LUX-Head&Neck 2: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Placebo for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer After Treatment With Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345669	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[13]	NCT01345682	LUX-Head&Neck 1: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345682	E1 Patientenpopulation
[14]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	E5 Studientyp
[15]	NCT01415674	Research of Biomarkers of Activity and Efficacy of BIBW2992 in Untreated Non-metastatic HNSCC Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415674	E1 Patientenpopulation
[16]	NCT01427478	Evaluation of Afatinib in Maintenance Therapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427478	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[17]	NCT01480141	A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	E5 Studientyp
[18]	NCT01538381	Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538381	E1 Patientenpopulation
[19]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	E5 Studientyp
[20]	NCT01553942	Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	E2 Intervention
[21]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV-Negative HNSCC.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732640	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[22]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[23]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	E5 Studientyp
[24]	NCT01824823	Afatinib After Chemoradiation and Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at High-Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824823	E1 Patientenpopulation
[25]	NCT01853826	An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1 st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[26]	NCT01856478	LUX-Head&Neck 3: Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856478	E1 Patientenpopulation
[27]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	E2 Intervention
[28]	NCT01880515	Tetracycline as a Prophylaxis for Rash in Patients With NSCLC Receiving Treatment With BIBW 2992. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880515	E2 Intervention
[29]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[30]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	E5 Studientyp
[31]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	E5 Studientyp
[32]	NCT02108964	A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	E5 Studientyp
[33]	NCT02131155	LUX-Head & Neck 4: Afatinib (BIBW 2992) Versus Placebo for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer After Treatment With Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131155	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[34]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	E5 Studientyp
[35]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	E5 Studientyp
[36]	NCT02271906	The ATTAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271906	E5 Studientyp
[37]	NCT02353936	A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353936	E1 Patientenpopulation
[38]	NCT02369484	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369484	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[39]	NCT02438722	Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438722	E1 Patientenpopulation
[40]	NCT02450656	Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450656	E2 Intervention
[41]	NCT02470065	Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470065	E1 Patientenpopulation
[42]	NCT02488694	Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488694	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[43]	NCT02514174	Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514174	E5 Studientyp
[44]	NCT02541903	Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541903	E1 Patientenpopulation
[45]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597946	E2 Intervention
[46]	NCT02625168	Afatinib vs Erlotinib as 2 nd TKI After Failure to 1 st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625168	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[47]	NCT02695290	Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695290	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
ICTRP-WHO			
[48]	ACTRN1261300 1221741	The Effect of Afatinib on the Anti-Tumour Immune Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001221741	E5 Studientyp
[49]	CTRI/2014/08/00 4896	A randomised, open-label, phase III study to check the efficacy and safety of oral afatinib versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (Cancer) who have progressed after platinum-based therapy like cisplatin or carboplatin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004896	E1 Patientenpopulation
[50]	CTRI/2014/08/00 4907	Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[51]	EUCTR2007-005983-28-ES	<p>Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan al tratamiento con erlotinib o gefitinib; Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005983-28-ES</p>	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[52]	EUCTR2008-001264-37-IT	<p>A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT</p>	E5 Studientyp
[53]	EUCTR2008-001546-67-BE	<p>A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients - BIBW 2992 in demographically / genotypically NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001546-67-BE</p>	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[54]	EUCTR2009-014563-39-DE	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 erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E2 Intervention
[55]	EUCTR2009-015911-42-NL	Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	E2 Intervention
[56]	EUCTR2009-017661-34-CZ	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1 st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[57]	EUCTR2010-023265-22-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy of afatinib (BIBW 2992) in maintenance therapy after postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for squamous-cell carcinoma of the head and neck : a GORTEC collaborative group study 2010-02 - BIBW 2992 ORL. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023265-22-FR	E1 Patientenpopulation
[58]	EUCTR2011-001814-33-SE	Afatinib vs. gefitinib in 1 st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	E1 Patientenpopulation
[59]	EUCTR2012-004537-16-GB	ABLE Trial – Afatinib Before Lung surgEry. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004537-16-GB	E5 Studientyp
[60]	EUCTR2014-001077-14-RO	Afatinib as second-line therapy for lung cancer with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001077-14-RO	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[61]	EUCTR2014-001855-22-NL	Afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001855-22-NL	E2 Intervention
[62]	EUCTR2014-001983-36-DE	A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after first line treatment with afatinib followed by a platinum-based induction chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001983-36-DE	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[63]	EUCTR2015-001477-41-PT	BI 1361849 (CV9202) + afatinib compared with placebo + afatinib in first-line NSCLC harbouring common EGFR mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001477-41-PT	E1 Patientenpopulation
[64]	EUCTR2015-003390-15-FR	Study evaluating the combination of cetuximab with afatinib for patient with EGFR mutated lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003390-15-FR	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[65]	JPRN-UMIN000014065	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	E5 Studientyp
[66]	JPRN-UMIN000014181	Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	E5 Studientyp
[67]	JPRN-UMIN000014443	Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. -Phase II study-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	E5 Studientyp
[68]	JPRN-UMIN000014710	Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[69]	JPRN-UMIN000014820	Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	E5 Studientyp
[70]	JPRN-UMIN000014981	Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	E5 Studientyp
[71]	JPRN-UMIN000015414	Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	E5 Studientyp
[72]	JPRN-UMIN000015552	The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	E5 Studientyp
[73]	JPRN-UMIN000015568	Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[74]	JPRN-UMIN000015582	Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	E5 Studientyp
[75]	JPRN-UMIN000015834	Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	E5 Studientyp
[76]	JPRN-UMIN000015944	Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation:phase I study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	E2 Intervention
[77]	JPRN-UMIN000016029	Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[78]	JPRN- UMIN000016441	Dose-escalation Study of Afatinib in Elderly Patients with EGFR mutation for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016441	E5 Studientyp
[79]	JPRN- UMIN000016444	A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444	E5 Studientyp
[80]	JPRN- UMIN000017050	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-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050	E5 Studientyp
[81]	JPRN- UMIN000017877	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017877	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[82]	JPRN-UMIN000020370	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). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020370	E5 Studientyp
[83]	JPRN-UMIN000020688	Phase 2 study of low-dose Afatinib maintenance therapy for patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020688	E5 Studientyp
[84]	JPRN-UMIN000020781	The oral administration of amino acids cystine and theanine for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020781	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[85]	NCT00514943	BIBW 2992 (Afatinib) in Head & Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514943	E1 Patientenpopulation
[86]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 “Afatinib” in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[87]	NCT00711594	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711594	E5 Studientyp
[88]	NCT00993499	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	E2 Intervention
[89]	NCT01003899	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]. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	E5 Studientyp
[90]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[91]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1 st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393	E1 Patientenpopulation
[92]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156545	E2 Intervention
[93]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209650	E5 Studientyp
[94]	NCT01345682	LUX-Head&Neck 1: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Methotrexate for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer After Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345682	E1 Patientenpopulation
[95]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415011	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[96]	NCT01415674	Research of Biomarkers of Activity and Efficacy of BIBW2992 in Untreated Non-metastatic HNSCC Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415674	E1 Patientenpopulation
[97]	NCT01538381	Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01538381	E1 Patientenpopulation
[98]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	E5 Studientyp
[99]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	E5 Studientyp
[100]	NCT01721525	Induction Chemotherapy With Afatinib, Ribavirin, and Weekly Carboplatin/Paclitaxel for Stage IVA/IVB HPV Associated Oropharynx Squamous Cell Cancer (OPSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721525	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[101]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV- Negative HNSCC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732640	E1 Patientenpopulation
[102]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	E5 Studientyp
[103]	NCT01776684	Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776684	E5 Studientyp
[104]	NCT01783587	Safety Study of Afatinib and Postoperative Radiation Therapy to Treat Head and Neck Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783587	E1 Patientenpopulation
[105]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[106]	NCT01824823	Afatinib After Chemoradiation and Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at High-Risk of Recurrence. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824823	E1 Patientenpopulation
[107]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	E2 Intervention
[108]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	E2 Intervention
[109]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[110]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932229	E5 Studientyp
[111]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	E5 Studientyp
[112]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	E2 Intervention
[113]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	E5 Studientyp
[114]	NCT02047903	GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047903	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[115]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	E5 Studientyp
[116]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145637	E2 Intervention
[117]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183883	E5 Studientyp
[118]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	E2 Intervention
[119]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[120]	NCT02353936	A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353936	E1 Patientenpopulation
[121]	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[122]	NCT02369484	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369484	E5 Studientyp
[123]	NCT02438722	Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438722	E1 Patientenpopulation
[124]	NCT02450656	Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Colorectal, Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450656	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[125]	NCT02470065	Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470065	E1 Patientenpopulation
[126]	NCT02488694	Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488694	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[127]	NCT02514174	Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514174	E5 Studientyp
[128]	NCT02541903	Trial Using Gilotrif for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541903	E1 Patientenpopulation
[129]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597946	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[130]	NTR5203	A study of radioactive afatinib, [18F] afatinib, in lung cancer patients, to evaluate its uptake in tumors and its predictive value to identify patients who will respond to afatinib therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5203	E5 Studientyp
EU-CTR			
[131]	2007-005983-28	Ensayo clínico de fase I Ib/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005983-28	E1 Patientenpopulation
[132]	2008-001264-37	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[133]	2008-001546-67	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	E5 Studientyp
[134]	2008-005615-18	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 activ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18	E1 Patientenpopulation
[135]	2009-014563-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[136]	2009-015911-42	A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbix®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	E1 Patientenpopulation
[137]	2009-017661-34	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1 st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	E5 Studientyp
[138]	2011-001814-33	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[139]	2011-003608-19	Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	E1 Patientenpopulation
[140]	2011-005215-86	A Phase ½, 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). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	E1 Patientenpopulation
[141]	2012-004391-19	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[142]	2012-004537-16	An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	E1 Patientenpopulation
[143]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2 nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	E2 Intervention
[144]	2014-000726-37	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[145]	2014-001077-14	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001077-14	E5 Studientyp
[146]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	E2 Intervention
[147]	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[148]	2014-001983-36	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001983-36	E1 Patientenpopulation
[149]	2014-002238-29	Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	E1 Patientenpopulation
[150]	2014-005098-35	Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005098-35	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[151]	2015-001241-84	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, EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001241-84	E1 Patientenpopulation
[152]	2015-001477-41	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-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001477-41	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[153]	2015-002646-31	Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGF.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[154]	2015-003390-15	Phase II study evaluating the combination of cetuximab with afatinib as first-line treatment for patients with EGFR mutated Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003390-15	E1 Patientenpopulation
PharmNetBund			
[155]	2006-002018-36	An open label phase II trial to assess the efficacy and safety of a once daily oral dose of 50 mg BIBW 2992 in two cohorts of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two chemotherapy regimen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[156]	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[157]	2007-005983-28	Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus bestsupportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lungcancer patients failing erlotinib or gefitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[158]	2008-005615-18	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[159]	2009-014563-39	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 erlotinib or gefitinib treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[160]	2009-015476-98	LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[161]	2010-021415-16	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[162]	2010-024164-18	Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[163]	2011-000391-34	LUX-Head & Neck 1A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[164]	2011-000392-14	LUX-Head & Neck 2A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in primary unresected patients with stage III, IVa, or IVb loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[165]	2011-001765-41	<p>Single-arm, open-label, multicentre phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) in combination with vinorelbine for the treatment of patients with metastatic breast cancer with intermediate HER2 expression (HER2 2+ by immunohistochemistry, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) negative) after failure of first-line therapy in the metastatic setting and having been pre-treated with anthracyclines - Eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 (Afatinib) in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression (HER2 2+ in der Immunhistochemie, Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) negativ) nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[166]	2011-001814-33	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[167]	2011-004063-77	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation
[168]	2011-004704-38	Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemo-therapy (DAFNE study). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[169]	2013-004482-14	A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut-TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[170]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[171]	2014-000726-37	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[172]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[173]	2014-005098-35	Afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[174]	2015-001241-84	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). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[175]	2015-001477-41	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-line treatment for patients with stage IV adenocarcinoma of the lung harbouring common EGFR mutations.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 Patientenpopulation

Ausgeschlossene RCT für die Suche nach der ZVT Docetaxel gegen den Brückenkomparator Erlotinib (*Fragestellung 1*)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
ClinicalTrials.gov			
[1]	NCT00042835	Erlotinib and Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042835	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[2]	NCT00049283	Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049283	E1 Patientenpopulation
[3]	NCT00055770	Erlotinib Plus Docetaxel in Treating Patients With Locally Advanced, Metastatic, or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055770	E1 Patientenpopulation
[4]	NCT00076310	OSI-774/Cisplatin/Taxotere in Head & Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076310	E1 Patientenpopulation
[5]	NCT00095225	A Study to Evaluate Bevacizumab and Chemotherapy or Tarceva in Treating Recurrent or Refractory NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095225	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[6]	NCT00113347	Erlotinib and Docetaxel With Concomitant Boost Radiation Therapy (XRT) for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113347	E1 Patientenpopulation
[7]	NCT00153803	Erlotinib or Placebo Following Chemoradiotherapy (Chemo/RT) in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153803	E2 Intervention
[8]	NCT00254384	Neoadjuvant, Tarceva, Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254384	E2 Intervention
[9]	NCT00312728	A Study of Bevacizumab in Combination With First- or Second-Line Therapy in Subjects With Treated Brain Metastases Due to Non-Squamous NSCLC (PASSPORT). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312728	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[10]	NCT00390429	Docetaxel and Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer or Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390429	E5 Studientyp
[11]	NCT00391586	Erlotinib and Standard Platinum-Based Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391586	E5 Studientyp
[12]	NCT00418704	Elderly Independent Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418704	E1 Patientenpopulation
[13]	NCT00446225	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. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446225	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[14]	NCT00556322	A Study of Tarceva (Erlotinib) and Standard of Care Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556322	E2 Intervention
[15]	NCT00621049	Carboplatin, Docetaxel, Bevacizumab, and Erlotinib Versus Chemotherapy Alone in Resected NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621049	E2 Intervention
[16]	NCT00660816	Pemetrexed or Docetaxel With or Without Erlotinib in Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660816	E3 Vergleichstherapie
[17]	NCT00720304	Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Stage III or Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720304	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[18]	NCT00783471	Docetaxel Intermittent-Erlotinib (Tarceva®) In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783471	E2 Intervention
[19]	NCT00835471	2nd Line Erlotinib Treatment With (Out) Chemotherapy of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835471	E2 Intervention
[20]	NCT00840125	Study of Erlotinib With Docetaxel in Selected Non Small Cell Lung Cancer Patients in First Line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840125	E1 Patientenpopulation
[21]	NCT00883480	Individualized Treatment Based on Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Level of BRCA1 Expression in Advanced Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883480	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[22]	NCT00908336	Erlotinib and Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of One Chemotherapy Regimen. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908336	E2 Intervention
[23]	NCT00975767	A Study of MGCD265 Given With Erlotinib or Docetaxel in Subjects With Advanced Malignancies or Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975767	E2 Intervention
[24]	NCT00989690	Study of Blood and Tissue Samples in Predicting Response to Second-Line Therapy Using Erlotinib Hydrochloride or Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989690	E4 Endpunkte
[25]	NCT01064479	Docetaxel And Cisplatin With or Without Erlotinib For Metastatic Or Recurrent Squamous Cell Carcinoma Of Head And Neck. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064479	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[26]	NCT01131429	A Chinese Randomized Crossover Study of Erlotinib Versus Docetaxel/Cisplatin in Previously Untreated Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131429	E1 Patientenpopulation
[27]	NCT01204307	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204307	E2 Intervention
[28]	NCT01204697	A Study of Erlotinib [Tarceva] as Monotherapy or Intermittent Dosing With Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. (TALISMAN). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204697	E2 Intervention
[29]	NCT01350817	Erlotinib and Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350817	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[30]	NCT01395758	Erlotinib Plus Tivantinib (ARQ 197) Versus Single Agent Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395758	E3 Vergleichstherapie
[31]	NCT01557959	Docetaxel, Cisplatin, Pegfilgrastim, and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557959	E5 Studientyp
[32]	NCT01652469	Testing of Drugs Erlotinib and Docetaxel in Lung Cancer Patients Classified Regarding Their Outlook Using VeriStrat@.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652469	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[33]	NCT01802021	Effect of Astragalus-based Formula: Qingshu-Yiqi-Tang on Modulating Immune Alterations in Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802021	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[34]	NCT01927744	Study of Chemotherapy With Cisplatin/Carboplatin, and Docetaxel With or Without Erlotinib in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Amenable for Surgical Resection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927744	E1 Patientenpopulation
[35]	NCT02031601	Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031601	E1 Patientenpopulation
[36]	NCT02036359	Erlotinib Monotherapy Versus Docetaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Patients of stageIIIA Lung ca. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036359	E1 Patientenpopulation
[37]	NCT02037997	Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib,or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037997	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[38]	NCT02045446	Maintenance Chemotherapy Versus Consolidative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Maintenance Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045446	E3 Vergleichstherapie
[39]	NCT02064491	Erlotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064491	E3 Vergleichstherapie
[40]	NCT02117024	A Phase 2 Study of Viagenpumatulcel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117024	E2 Intervention
[41]	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154490	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[42]	NCT02574078	A Master Protocol Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 370). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574078	E6 keine Ergebnisse verfügbar
ICTRP-WHO			
[43]	ACTRN12607000043437	Weekly Carboplatin and Taxol with concurrent radiotherapy for locally advanced non small cell lung : Predictive factors for completion of treatment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000043437	E2 Intervention
[44]	ACTRN12608000588392	A Phase III, randomised trial of adding nitroglycerin to first line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000588392	E2 Intervention
[45]	ACTRN12609000642280	The effect of Taxotere, Cisplatin and 5-Fluorouracil (TPF) induction chemotherapy on intratumoral hypoxia in advanced head and neck squamous cell cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000642280	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[46]	ACTRN1261000 0020088	A phase II randomised study comparing the clinical benefit between Paclitaxel (Taxol) and oral Vinorelbine (Navelbine) in patients with stage IIIBw - IV non-small cell lung cancer (NSCLC), performance status (PS) 2. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000020088	E2 Intervention
[47]	ACTRN1261100 0013965	Inter-ethnic differences in tolerance of anti-cancer drugs in non-small cell lung cancer patients. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000013965	E2 Intervention
[48]	ACTRN1261100 0728932	A Randomised trial of predictive assay-directed chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) and mesothelioma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000728932	E3 Vergleichstherapie
[49]	ChiCTR-IPR- 15006252	A Randomized, Open, Multicenter Trial of Genexol-PM or Paclitaxel Injection combined with Cisplatin for first-line therapy of advanced Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006252	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[50]	ChiCTR-OCH-11001856	A clinic study to assess the clinical efficacy and immunological effects of gefitinib and standard chemotherapy in malignant pleural effusion caused by advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-11001856	E2 Intervention
[51]	ChiCTR-ONC-12002283	Phase Ib Clinical Trial of Chidamide Combined With Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002283	E2 Intervention
[52]	ChiCTR-TRC-10000786	A multicenter randomized phase III trial to compare weekly usage with triple weekly usage of paclitaxel concurrent with radiotherapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000786	E2 Intervention
[53]	ChiCTR-TRC-11001327	Randomized Phase IV Trial of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001327	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[54]	CTRI/2007/091/000013	.A clinical trial to study the effects, (side effects and efficacy) of two combinations of chemotherapy drugs, (Paclitaxel, ifosfamide and Cisplatin) with (Paclitaxel, cisplatin and 5-FU) in patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2007/091/000013	E1 Patientenpopulation
[55]	CTRI/2007/091/000037	A Study of Mycobacterium w in Combination with Paclitaxel plus Cisplatin in Advanced NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2007/091/000037	E2 Intervention
[56]	CTRI/2011/12/002231	A Clinical trial to study the effect of Ayurvedic coded drug to prevent the side effects of Chemotherapy in Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002231	E3 Vergleichstherapie
[57]	CTRI/2012/01/002358	Investigation on the role of ultra fractioned low dose radiation and chemotherapy in lower part (neck) of the womb. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002358	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[58]	CTRI/2012/02/002410	A Phase 2b study with study drug and carboplatin and paclitaxel for Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002410	E2 Intervention
[59]	CTRI/2012/07/002758	A phase II study of additional chemotherapy (neoadjuvant) followed by standard chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002758	E1 Patientenpopulation
[60]	CTRI/2015/08/006109	Safety, tolerability and efficacy of bevacizumab (Zydus Cadila) in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/08/006109	E2 Intervention
[61]	EUCTR2004-000804-41-HU	Phase II Trial of Dose-Dense Paclitaxel and Cisplatin as Neo-Adjuvant Chemotherapy for Operable Stage II and IIIA Non-Small Cell Lung Cancer - not available. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000804-41-HU	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[62]	EUCTR2004-001044-72-IT	Randomized phase II trial of two sequential schedules of docetaxel and cisplatin followed by gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001044-72-IT	E3 Vergleichstherapie
[63]	EUCTR2004-002539-25-IT	Randomized phase II trial of second-line chemotherapy with oxaliplatin and docetaxel vs. docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002539-25-IT	E3 Vergleichstherapie
[64]	EUCTR2004-004340-42-DE	An Open Label, Randomized, Phase I/II Study of DMXAA in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. - Not applicable. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004340-42-DE	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[65]	EUCTR2005-000068-23-GB	Phase II trial assessing the impact on instrumental and daily living autonomy of chemotherapy with bi-weekly docetaxel in the treatment of metastatic or locally advanced non-small cell lung cancer in patients over the age of 70. - bi-weekly docetaxel-NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000068-23-GB	E3 Vergleichstherapie
[66]	EUCTR2005-001260-31-IT	PHASE II MULTICENTRIC STUDY OF SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE FOLLOWED FROM DOCETAXEL IN ELDERLY PATIENTS WITH NOT SMALL CELLS LUNG CANCER NSCLC ADVANCED - POLTO-Elderly04. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001260-31-IT	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[67]	EUCTR2005-001731-30-HU	A Two-Part, Open Label Phase II Trial: Part One, Dose Escalation Safety; Part Two, Randomized/Comparing CDP791 (10 or 20 mg/kg) Plus Carboplatin/Paclitaxel With Carboplatin/Paclitaxel Alone in Subjects With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIb With Pleural Effusion or Stage IV) Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001731-30-HU	E1 Patientenpopulation
[68]	EUCTR2005-002249-38-ES	A PHASE 1B DOSE ESCALATION/PHASE 2 RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE, MULTIPLE CENTER, OPEN LABEL STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND CARBOPLATIN AND OF PACLITAXEL AND CARBOPLATIN ALONE AS FIRST LINE TREATMENT FOR ADVANCED NON SMAL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002249-38-ES	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[69]	EUCTR2005-003220-19-ES	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003220-19-ES	E2 Intervention
[70]	EUCTR2005-003484-23-DE	Randomised phase-III-trial of simultaneous radiochemotherapy (RCT) of locally advanced head and neck cancer in the stages III and IV A-B: Comparing dose reduced RCT (63.6 Gy) with Paclitaxel/Cisplatin to standard RCT (70.2 Gy) with 5-Fluorouracil/Cisplatin - PacCis-RCT PacCis-RCT. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003484-23-DE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[71]	EUCTR2005-003867-21-SE	Induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin followed by radiotherapy concomitant with cetuximab for locally advanced stage III non-small cell lung cancer- a multicentre, open label non-randomised phase II trial - Satellit. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003867-21-SE	E3 Vergleichstherapie
[72]	EUCTR2005-004555-35-GB	International, randomized, open-label, Phase 3 trial of paclitaxel/carboplatin plus PF-3512676 versus paclitaxel/carboplatin alone as first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004555-35-GB	E1 Patientenpopulation
[73]	EUCTR2005-004749-32-DE	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 1 st Line Anti-Cancer Therapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004749-32-DE	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[74]	EUCTR2005-005233-35-GB	Paclitaxel Poliglumex (CT-2103) vs Paclitaxel for the Treatment of Women with Chemotherapy-Naïve Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who are Performance Status 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005233-35-GB	E1 Patientenpopulation
[75]	EUCTR2005-005245-19-SE	A Randomized Controlled Trial Comparing Safety and Efficacy of Carboplatin and Paclitaxel plus or minus Sorafenib (BAY 43-9006) in chemo-naïve patients with Stage IIIB (with effusion) - IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005245-19-SE	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[76]	EUCTR2006-001552-12-DE	<p>Taxotere-Mono Studie: 1st-Line Docetaxel versus Gemcitabin Monotherapie mit festgelegter platinhaltiger 2nd-Line bei PD bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine randomisierte, Phase II Studie</p> <p>English translation: Clinical trial Taxotere Monotherapy: 1st-line Docetaxel versus Gemcitabine monotherapy with defined 2nd-line containing platinum when PD occurs, in patients with metastatic non small cell lung cancer; a randomized, phase II trial - 1st line Docetaxel vs. Gemcitabin (Monotherapie). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001552-12-DE</p>	E1 Patientenpopulation
[77]	EUCTR2006-001990-32-IT	<p>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of NOV-002 in Combination with Paclitaxel and Carboplatin vs. Paclitaxel and Carboplatin Alone for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001990-32-IT</p>	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[78]	EUCTR2006-002389-21-GB	A phase I/II study of Docetaxel (Taxotere, TM), Cisplatinum and Capecitabine (Xeloda, TM) (TCX) in patients with advanced oesophago-gastric cancer. - TCX. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB	E1 Patientenpopulation
[79]	EUCTR2006-002667-33-BE	Phase I/II study on induction chemotherapy followed by chemoradiation with or without lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002667-33-BE	E1 Patientenpopulation
[80]	EUCTR2006-002934-40-IT	RANDOMIZED PHASE II TRIAL OF FIRST LINE CISPLATIN WITH DOCETAXEL OR VINOURELBINE FOR 6 CYCLES IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER - CISPLATIN WITH DOCETAXEL OR VINOURELBINE in NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002934-40-IT	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[81]	EUCTR2006-003503-39-DK	Multicenter fase III undersøgelse af effekten af præoperativ (neoadjuverende) kemoterapi inden operation med efterfølgende adjuverende kemoterapi ved operabel NSCLC stadie IB, IIA; IIB, og IIIA/T3. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003503-39-DK	E3 Vergleichstherapie
[82]	EUCTR2006-003708-21-BE	Concurrent helical tomotherapy with chemotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I/II trial of radiation dose escalation and fixed dose chemotherapy. - TomoCT. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003708-21-BE	E2 Intervention
[83]	EUCTR2006-004189-14-DE	Randomized phase II feasibility study of Cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemo-radiation strategies. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004189-14-DE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[84]	EUCTR2006-004526-90-DE	TaxErb-Protokoll; Docetaxel-Carboplatin Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit local fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom (NSCLC)-ein nicht-randomisiertes Phase II Protokoll. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004526-90-DE	E2 Intervention
[85]	EUCTR2006-004726-91-FR	A phase III randomised study comparing concomitant radiochemotherapy with cisplatin and docetaxel as induction versus consolidation treatment in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004726-91-FR	E2 Intervention
[86]	EUCTR2006-005122-23-CZ	A Phase II/III Randomized, Double-Blind Study of Paclitaxel plus Carboplatin in Combination with Vorinostat (MK-0683) or Placebo in Patients with Stage IIIB (with pleural effusion) or Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005122-23-CZ	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[87]	EUCTR2006-005816-29-GB	A Pilot Study of Taxotere (Docetaxel), Cisplatin and 5FU (TPF) in the Palliative Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck - tinpat. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005816-29-GB	E1 Patientenpopulation
[88]	EUCTR2006-006091-38-DE	Randomisierte Phase II Screeningstudie zum Einsatz einer TP/TPF-Chemotherapie (Kurzinduktion) vor TP/TPF-Induktion, Radiotherapie mit und ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx-/Hypopharynxkarzinoms - DeLOS II. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006091-38-DE	E1 Patientenpopulation
[89]	EUCTR2006-007076-15-DE	A Randomized Phase III Trial Comparing Sequential Therapy With TPF/Chemoradiation (ST) To Cisplatin-Based Chemoradiotherapy with Accelerated Concomitant Boost Radiotherapy (CRT) For Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck - The Paradigm Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-007076-15-DE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[90]	EUCTR2007-000819-29-CZ	A Multinational, Randomized, Double-Blind Study Comparing Aflibercept Versus Placebo in Patients Treated with Second-Line Docetaxel after Failure of One Platinum Based Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) - VITAL. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000819-29-CZ	E2 Intervention
[91]	EUCTR2007-001123-35-IT	PHASE II STUDY OF DOCETAXEL AND OXALIPLATIN ASSOCIATION AS I LINE THERAPY IN ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS: SCHEDULE-DEPENDENT ACTIVITY AND MOLECULAR TARGETS EVALUATION - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001123-35-IT	E1 Patientenpopulation
[92]	EUCTR2007-001555-19-GR	DOCETAXEL COMBINED WITH PULSATILE ERLOTINIB (TARCEVA) IN PATIENTS WITH METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) - DOPERLO. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001555-19-GR	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[93]	EUCTR2007-001997-97-FR	COMPARISON OF 2 CHEMOTHERAPY REGIMENS IN NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS RELAPSING AFTER SURGERY AND PERI OPERATIVE CHEMOTHERAPY A RANDOMIZED PHASE III STUDY. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001997-97-FR	E3 Vergleichstherapie
[94]	EUCTR2007-003075-39-IT	PROTOCOL OF TREATMENT WITH DOCETAXEL-GEMCITABINE IN OLD OR UNFIT PATIENTS WITH NSCLC STAGE IIIA, IIIB E IV. PHASE II TRIAL - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003075-39-IT	E2 Intervention
[95]	EUCTR2007-004099-38-IT	INDUCTION CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY RADIOTHERAPY CONCOMITANT TO CETUXIMAB IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA: PHASE II STUDY - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004099-38-IT	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[96]	EUCTR2007-004574-11-DE	A randomised study comparing placebo and a not yet approved drug CS1008, in combination with drugs Carboplatin and Paclitaxel in patients with non small cell lung cancer which has spread or can not be removed by surgery, who have not had chemotherapy treatment before. The study is double-blind (that is when neither the patient nor the investigator know which treatment the patient is receiving). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004574-11-DE	E2 Intervention
[97]	EUCTR2007-005153-32-DE	A PHASE 2, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MAPATUMUMAB ([HGS1012], A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO TRAIL-R1) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL AS FIRST LINE THERAPY IN SUBJECTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005153-32-DE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[98]	EUCTR2007-005540-24-ES	<p>Ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico, de quimioterapia de inducción con la combinación docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo (TPF) seguido de tratamiento concomitante con Cisplatino y radioterapia convencional versus TPF seguido de tratamiento concomitante con Cetuximab y radioterapia convencional, en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005540-24-ES</p>	E3 Vergleichstherapie
[99]	EUCTR2007-006072-11-BE	<p>A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study of ASA404 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for locally advanced or metastatic (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006072-11-BE</p>	E1 Patientenpopulation
[100]	EUCTR2007-006299-13-IT	<p>Randomised proteomic based phase II study of second-line erlotinib versus chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter:</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006299-13-IT</p>	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[101]	EUCTR2007-006682-33-GB	Randomized Phase 2 Trial of AG-013736 or Bevacizumab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment For Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006682-33-GB	E1 Patientenpopulation
[102]	EUCTR2007-007034-18-DE	Phase II-Studie zur Erfassung der Effektivität einer wöchentlich verabreichten Docetaxel-Carboplatin/Cisplatin-Cetuximab-Kombination (DCC) bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007034-18-DE	E1 Patientenpopulation
[103]	EUCTR2007-007639-17-GB	A trial to see if a body protein called ERCC1 affects how people with advanced non small cell lung cancer respond to different types of chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007639-17-GB	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[104]	EUCTR2008-000332-40-ES	ESTUDIO FASE II CON RADIOTERAPIA (RT) CONVENCIONAL + CETUXIMAB PARA EVALUAR LA SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA LIBRE DE LARINGECTOMIA TOTAL EN PACIENTES AFECTOS DE UN CARCINOMA ESCAMOSO DE LARINGE LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE, ESTADIOS III O IVA, EN RESPUESTA TRAS TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN TIPO TPF. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000332-40-ES	E3 Vergleichstherapie
[105]	EUCTR2008-000345-55-FI	RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE III TRIAL OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND CARBOPLATIN VERSUS PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER - CP In Combo. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000345-55-FI	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[106]	EUCTR2008-000617-30-DE	Randomized Phase III Multicenter Trial of RRM1 & ERCC1 Directed Customized Chemotherapy versus Standard of Care for 1 st Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer - MADeIT. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000617-30-DE	E1 Patientenpopulation
[107]	EUCTR2008-000653-36-DE	Efficacy and tolerability of Docetaxel-Gemcitabin in patients with advanced non-small cell lung cancer and an ECOG-Performance-Index of 2. A multicenter phase II-trial. - DOCE-GEM. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000653-36-DE	E2 Intervention
[108]	EUCTR2008-000662-23-NL	A randomized, multicenter phase II study to explore whether biomarkers correlate with treatment outcome in chemo-naive patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer, who receive treatment with bevacizumab (at a dose of either 7.5 mg/kg or 15 mg/kg) in addition to carboplatin based chemotherapy (gemcitabine or paclitaxel). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000662-23-NL	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[109]	EUCTR2008-000765-33-AT	Phase II Study to Investigate the Treatment of Patients with NSCLC Stage IIIB and IV without the Option of Surgery with a Combination of Cisplatin, Docetaxel and Bevacizumab. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000765-33-AT	E2 Intervention
[110]	EUCTR2008-000936-42-IT	DNA repair gene expression levels in NSCLC patients treated with platinum based chemotherapy: an open label randomized phase II study - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000936-42-IT	E3 Vergleichstherapie
[111]	EUCTR2008-000977-39-DE	A Randomized Phase 2 Study of Ixabepilone Plus Carboplatin and Paclitaxel Plus Carboplatin in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Revised Protocol 02 incorporating Amendment 03 (version 4.0 dated 01-Sep-09) + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 19-Mar-08). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000977-39-DE	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[112]	EUCTR2008-001016-21-AT	Multizentrische Phase II Studie: Induktionstherapie und Chemoradiotherapie jeweils in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit nicht-metastasiertem Ösophaguskarzinom. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001016-21-AT	E1 Patientenpopulation
[113]	EUCTR2008-001764-36-IT	Phase III Multicenter Randomized Trial Comparing Adjuvant Pharmacogenomic-Driven Chemotherapy versus Standard Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Stage II-III A Non-Small Cell Lung Cancer. - International Tailored Chemotherapy Adjuvant. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001764-36-IT	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[114]	EUCTR2008-002197-35-DE	Multizentrische randomisierte Phase II Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Stadium IIIB/IV) mit Cisplatin/Docetaxel oder Oxaliplatin/Docetaxel A multicenter randomized phase II trial for the therapy of locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIB/IV) with cisplatin/docetaxel or oxaliplatin/docetaxel. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002197-35-DE	E3 Vergleichstherapie
[115]	EUCTR2008-005760-14-FR	Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une association radiothérapie Erbitux® versus une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable - Radiochimiothérapie HNSCC, Essai randomisé, Taxotère, cisplatine5 FU, Erbitux. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005760-14-FR	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[116]	EUCTR2008-006323-31-HU	D1532C00016: A Phase II, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy of AZD6244 (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, Compared with Docetaxel Alone, in 2 nd Line Patients with KRAS Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB - IV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006323-31-HU	E3 Vergleichstherapie
[117]	EUCTR2008-006778-14-DE	A Phase 2, Randomized, Efficacy and Safety Study of Imprime PGG® Injection in Combination with Cetuximab and Concomitant Paclitaxel and Carboplatin Therapy in Patients with Previously Untreated Advanced (Stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006778-14-DE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[118]	EUCTR2008-006780-37-DE	A Phase 2, Randomized, Efficacy and Safety Study of Imprime PGG® Injection in Combination with Bevacizumab and Concomitant Paclitaxel and Carboplatin Therapy in Patients with Previously Untreated Advanced (Stage IIIb or IV) Non-Small Cell Lung cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006780-37-DE	E1 Patientenpopulation
[119]	EUCTR2008-006923-30-DE	cetuximab, fluorouracil (5-FU) and cisplatin alone or with docetaxel in recurrent and/or metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006923-30-DE	E1 Patientenpopulation
[120]	EUCTR2008-008209-22-NL	Chemoradiation combined with panitumumab followed by surgery for patients with operable esophageal cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[121]	EUCTR2008-008387-27-IT	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. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008387-27-IT	E1 Patientenpopulation
[122]	EUCTR2009-009315-22-NL	A randomized phase II study of erlotinib compared to single agent chemotherapy-erlotinib combination in pretreated patients with advanced NSCLC (NVALT10 study) - NVALT10. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009315-22-NL	E2 Intervention
[123]	EUCTR2009-010571-24-GB	An open label, multicenter, Phase I/II study of pazopanib in combination with paclitaxel in first line treatment of subjects with stage IIIBwet/IV non-small cell lung cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010571-24-GB	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[124]	EUCTR2009-014563-39-DE	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 erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E1 Patientenpopulation
[125]	EUCTR2009-016806-18-DE	Klinische Studie für Patienten mit einer fortgeschrittenen Lungenkrebserkrankung mit zwei unterschiedlichen Behandlungsmethoden: Cisplatin oder Carboplatin mit Docetaxel in Kombination mit Cetuximab. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016806-18-DE	E3 Vergleichstherapie
[126]	EUCTR2009-016940-38-BE	Efficacy Study of REOLYSIN® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Platinum-Refractory Head and Neck Cancers. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016940-38-BE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[127]	EUCTR2009-017094-38-IT	Gene expression as predictive markers of outcome in non-small cell lung cancer patients (stage IIIB with pleural effusion and stage IV) treated with chemotherapy. Phase II trial of GOIRC. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017094-38-IT	E5 Studientyp
[128]	EUCTR2010-018363-42-IT	A phase II dose finding study of induction cisplatin, docetaxel and escalating doses of capecitabine followed by concurrent cetuximab and radiotherapy in locally advanced inoperable head and neck squamous cell carcinoma - DOXERT 1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018363-42-IT	E1 Patientenpopulation
[129]	EUCTR2010-019347-18-DE	Randomized Phase II Study of two different Regimens of TPF Induction Chemotherapy Regimen followed by Radiation Therapy plus cetuximab (TPF-CET-HART) vs. HART and Cisplatinum, 5-FU (PF-HART) in Patients with Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. - ICRAT. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019347-18-DE	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[130]	EUCTR2010-020229-42-IT	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020229-42-IT	E2 Intervention
[131]	EUCTR2010-021297-11-DE	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. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021297-11-DE	E3 Vergleichstherapie
[132]	EUCTR2010-021439-16-FR	Etude de phase II randomisée chez des patients porteurs d'un cancer épidermoïde métastatique de l'œsophage évaluant l'intérêt de la poursuite ou non d'un traitement cytotoxique chez des patients non progressifs après 6 semaines de chimiothérapie - E-DIS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021439-16-FR	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[133]	EUCTR2010-023688-16-DE	An Open-Label, Randomized, Parallel Group Study of Patients Treated with Paclitaxel with Standard Dosing versus Pharmacokinetic Guided Dose Adjustment in Patients with Advanced NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023688-16-DE	E2 Intervention
[134]	EUCTR2011-000711-85-CZ	“A clinical study comparing the effects of chemotherapy plus Avastin to chemotherapy plus Avastin plus a new drug (MEGF0444A) in patients with non-small cell lung cancer who have not received chemotherapy before”. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000711-85-CZ	E2 Intervention
[135]	EUCTR2011-002564-24-IT	Cetuximab and Cisplatin with or without Paclitaxel in recurrent/metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002564-24-IT	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[136]	EUCTR2011-002893-21-DE	Study of the novel cancer drug GDC-0941 (or placebo) in combination with : a) the approved anticancer drugs carboplatin and paclitaxel; and b) the approved anticancer drugs carboplatin, paclitaxel and bevacizumab in previously untreated patients with advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002893-21-DE	E1 Patientenpopulation
[137]	EUCTR2011-004982-33-BG	A study for Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer cured with either Tamibarotene or placebo plus Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004982-33-BG	E1 Patientenpopulation
[138]	EUCTR2011-005267-24-IT	A multi-center phase II randomized study of CustOmized Neoadjuvant ThErapy vs Standard chemoTherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with resectable stage IIIA (N2) disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005267-24-IT	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[139]	EUCTR2012-000640-10-GB	A randomised Phase II study of two pre-operative chemoradiotherapy regimes (oxaliplatin and capecitabine followed by radiotherapy with either oxaliplatin and capecitabine or paclitaxel and carboplatin) for resectable oesophageal cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000640-10-GB	E1 Patientenpopulation
[140]	EUCTR2012-001440-22-IT	A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001440-22-IT	E3 Vergleichstherapie
[141]	EUCTR2012-001896-35-BE	Testing of the two drugs erlotinib and docetaxel in lung cancer patients who have been classified regarding their outlook using VeriStrat®. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001896-35-BE	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[142]	EUCTR2012-002472-14-DE	Study of BMS-936558 compared to Docetaxel in previously treated metastatic Non-squamous NSCLC. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002472-14-DE	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[143]	EUCTR2012-003214-13-DE	A Study in advanced squamous non small cell lung cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003214-13-DE	E3 Vergleichstherapie
[144]	EUCTR2012-004524-38-FR	Study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2 nd or 3 rd treatment of lung cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004524-38-FR	E3 Vergleichstherapie
[145]	EUCTR2012-005520-15-FR	Maintenance in elderly patient advanced Lung Cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005520-15-FR	E3 Vergleichstherapie
[146]	EUCTR2012-005624-15-ES	Study of safety & efficacy of the combination of LJM716 & BYL719 in patients with previously treated esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005624-15-ES	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[147]	EUCTR2013-001949-13-GB	An international multicentre clinical trial comparing two chemotherapy regimens in patients with advanced anal cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001949-13-GB	E1 Patientenpopulation
[148]	EUCTR2014-000323-25-IE	Pembrolizumab versus SOC in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000323-25-IE	E1 Patientenpopulation
[149]	EUCTR2014-001473-14-SE	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE	E1 Patientenpopulation
[150]	EUCTR2014-001498-15-DK	A Study Evaluating RO5479599 in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) of Squamous Histology. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001498-15-DK	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[151]	EUCTR2014-001855-22-NL	Afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001855-22-NL	E3 Vergleichstherapie
[152]	EUCTR2014-002238-29-NL	Paclitaxel-trastuzumab in Lung cancer-patients with an EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002238-29-NL	E2 Intervention
[153]	EUCTR2014-002604-25-HU	Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab plus paclitaxel and carboplatin versus placebo plus paclitaxel and carboplatin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002604-25-HU	E2 Intervention
[154]	EUCTR2014-003863-40-HU	Study of MEDI4736 monotherapy and MEDI4736 in combination with Tremelimumab versus Standard of Care Therapy in patients with SCCHN. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003863-40-HU	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[155]	JPRN- C000000087	To evaluate whether two weekly concurrent chemoradiotherapy regimens offer any advantage over concurrent chemoradiotherapy regimens with Cisplatin, Vindesine, Mitomycin for unresectable stage III NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000087	E2 Intervention
[156]	JPRN- C000000097	A Randomized Phase II study of Carboplatin and Paclitaxel or Gemcitabine and Vinorelbine in ECOG PS2 patients with advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000097	E2 Intervention
[157]	JPRN- C000000210	Clinical trial of postoperative adjuvant chemotherapy with carboplatin/paclitaxel according to the results of collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST) in completely resected non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000210	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[158]	JPRN- C000000219	A combination phase II study of paclitaxel and gemcitabine for recurrent or relapsed non-small cell lung cancer previously treated with platinum or docetaxel-based regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000219	E2 Intervention
[159]	JPRN- C000000376	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000376	E1 Patientenpopulation
[160]	JPRN- UMIN000000503	Lung Cancer Evaluation of TS-1 Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000503	E3 Vergleichstherapie
[161]	JPRN- UMIN000001225	Randomized phase II trial of docetaxel and carboplatin in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001225	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[162]	JPRN- UMIN000001234	A phase I study of chemoradiotherapy with use of involved-field conformal radiotherapy and accelerated hyperfractionation for stage III non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001234	E3 Vergleichstherapie
[163]	JPRN- UMIN000001244	A phase II randomized trial in completely resected Non-Small-Cell Lung Cancer comparing paclitaxel / carboplatin with docetaxel / cisplatin TORG0503. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001244	E3 Vergleichstherapie
[164]	JPRN- UMIN000001328	Biweekly Paclitaxel+Carboplatin for elderly patients with untreated nonresectable non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001328	E1 Patientenpopulation
[165]	JPRN- UMIN000001510	A phase II randomized trial in completely resected non-small cell lung cancer comparing paclitaxel / carboplatin with TS-1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001510	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[166]	JPRN-UMIN000001780	Phase I/II study of intermittent erlotinib in combination with docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001780	E2 Intervention
[167]	JPRN-UMIN000002314	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel for patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002314	E1 Patientenpopulation
[168]	JPRN-UMIN000002616	Randomized Phase II Trial Comparing Docetaxel with weekly Paclitaxel and Carboplatin in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002616	E3 Vergleichstherapie
[169]	JPRN-UMIN000003263	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003263	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[170]	JPRN- UMIN000003566	Bevacizumab (Avastin) therapy in combination with carboplatin and weekly paclitaxel for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003566	E2 Intervention
[171]	JPRN- UMIN000003586	A Phase II Study of Adjuvant Carboplatin and Weekly Paclitaxel in Patients with Completely Resected Stage II-III A Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003586	E1 Patientenpopulation
[172]	JPRN- UMIN000003674	A Phase II Study of Carboplatin+weekly Paclitaxel+Bevacizumab in chemo-naive patients with stage IIIB and IV non-squamous, non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003674	E1 Patientenpopulation
[173]	JPRN- UMIN000003719	A Phase II Study of Paclitaxel+S-1 for previously treated Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003719	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[174]	JPRN-UMIN000003782	Phase I/II Trial of S-1 plus paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with non-small lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003782	E2 Intervention
[175]	JPRN-UMIN000003949	A phase II study of Bevacizumab combined with Carboplatin and Weekly Paclitaxel for Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. North Japan Lung Cancer Study Group Trial 1002. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003949	E1 Patientenpopulation
[176]	JPRN-UMIN000004327	Phase II Study of induction Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab combination therapy for stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004327	E2 Intervention
[177]	JPRN-UMIN000004487	Phase II Trial of Preoperative Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Stage IIIA Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004487	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[178]	JPRN- UMIN000004573	Phase II trial of paclitaxel plus bevacizumab for recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004573	E1 Patientenpopulation
[179]	JPRN- UMIN000005008	A randomized phase II study of Pemetrexed plus Carboplatin followed by Pemetrexed versus Paclitaxel plus Carboplatin followed by Pemetrexed in patients with chemotherapy naïve non-squamous non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005008	E1 Patientenpopulation
[180]	JPRN- UMIN000005284	Phase2 study of Carboplatin / Paclitaxel + Bevacizumab to non-small-cell lung cancer (non-squamous cell carcinoma) with pleural effusion in stage4. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005284	E1 Patientenpopulation
[181]	JPRN- UMIN000005608	Weekly Paclitaxel in Combination with Bevacizumab in Patients with Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Previous Treatments-Phase II study-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005608	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[182]	JPRN-UMIN000006077	A phase II study of Combination therapy of Carboplatin/Paclitaxel/Bavacizumab in previously untreated patients with StageIIIB/IV non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006077	E1 Patientenpopulation
[183]	JPRN-UMIN000006389	A Feasibility Study of Trimodality Therapy Including Concurrent Chemoradiation Followed by Surgery for Pathologically-proven Clinical Stage IIIA-N2 Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006389	E1 Patientenpopulation
[184]	JPRN-UMIN000006514	Phase II trial of irinotecan, paclitaxel plus bevacizumab for previously untreated patients with non-squamous and non-small cell lung cancer, detected the over-expression of ERCC1 by EBUS-GS. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006514	E1 Patientenpopulation
[185]	JPRN-UMIN000006525	Phase2 Trial of Carboplatin-Paclitaxel bi-weekly and Bevacizumab combination therapy for Elderly Patients With Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006525	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[186]	JPRN-UMIN000006622	Phase II study of Carboplatin, weekly Paclitaxel and Bevacizumab in elderly patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ 016). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006622	E1 Patientenpopulation
[187]	JPRN-UMIN000006767	Phase II study of Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous non-small-cell lung cancer with large malignant pleural effusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006767	E1 Patientenpopulation
[188]	JPRN-UMIN000006768	Exploratory analysis of serum and pleural effusion biomarkers in patients with advanced Non-squamous non-small-cell lung cancer with large malignant pleural effusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006768	E1 Patientenpopulation
[189]	JPRN-UMIN000006809	Phase II Study of Paclitaxel and Carboplatin plus Bevacizumab in Stage IIIA-N2, IIIB, IV patients with Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006809	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[190]	JPRN-UMIN000007129	Phase I/II Study of neoadjuvant therapy with Carboplatin Paclitaxel plus Bevacizumab for stage II/IIIA(>T2) Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007129	E1 Patientenpopulation
[191]	JPRN-UMIN000007624	Pilot study of usefulness of analysis of genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in safety of paclitaxel for the patients with alcohol intolerance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007624	E1 Patientenpopulation
[192]	JPRN-UMIN000008189	Feasibility study of carboplatin, paclitaxel and bevacizumab in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008189	E1 Patientenpopulation
[193]	JPRN-UMIN000008872	Phase II study of Paclitaxel and Nedaplatin for previously untreated patients with advanced squamous cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008872	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[194]	JPRN-UMIN000010324	Phase II study of Carboplatin plus weekly nab-paclitaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010324	E2 Intervention
[195]	JPRN-UMIN000010428	A phase II study of chemoradiotherapy with use of involved-field conformal radiotherapy and accelerated hyperfractionation for Stage III non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010428	E2 Intervention
[196]	JPRN-UMIN000010443	Randomized phase II trial of Carboplatin plus weekly nab-Paclitaxel versus Cisplatin plus Gemcitabine in patients with chemo-naive stage IIIB/IV or postoperative recurrent squamous cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010443	E1 Patientenpopulation
[197]	JPRN-UMIN000010480	Phase I trial of biweekly Carboplatin plus nab-Paclitaxel with concurrent thoracic radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010480	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[198]	JPRN-UMIN000010507	Phase II trial of Combination with Paclitaxel, Carboplatin and Cetuximab (PCE) as a first line treatment in patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010507	E1 Patientenpopulation
[199]	JPRN-UMIN000010532	Phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel for patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. (KTOSG1301). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010532	E2 Intervention
[200]	JPRN-UMIN000010738	Phase II study for efficacy and safety of nab-paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy for Previously untreated advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010738	E1 Patientenpopulation
[201]	JPRN-UMIN000010963	Phase I study of combination chemotherapy with nab-paclitaxel and Nedaplatin as first-line treatment in patients with advanced squamous cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010963	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[202]	JPRN- UMIN000011215	Feasibility study of adjuvant chemotherapy with nanoparticle albumin-bound (nab) - paclitaxel and carboplatin in patients with completely resected pathological IB non small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011215	E1 Patientenpopulation
[203]	JPRN- UMIN000011225	Feasibility study of postoperative adjuvant carboplatin plus nab-paclitaxel for complete resected pathological stage II/IIIA non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011225	E1 Patientenpopulation
[204]	JPRN- UMIN000011315	The Feasibility Study of Adjuvant nab-paclitaxel+Carboplatin in Patients with Resected Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cance. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011315	E1 Patientenpopulation
[205]	JPRN- UMIN000011534	Phase II study of nab-paclitaxel and carboplatin for elderly patients with non-small cell lung cancer. (KRS1303). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011534	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[206]	JPRN-UMIN000011669	Phase II study of the 2 nd line Nab-PTX/CBDCA combination therapy for advanced non-small cell lung cancer which is previously treated with platinum-based chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011669	E2 Intervention
[207]	JPRN-UMIN000011681	Phase II study of nab-paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011681	E2 Intervention
[208]	JPRN-UMIN000011714	Phase II study of nab-paclitaxel for elderly patients for the recurrence or Stage IIIB/IV with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011714	E2 Intervention
[209]	JPRN-UMIN000011776	A phase I/II study of weekly nab-Paclitaxel/Cisplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011776	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[210]	JPRN-UMIN000011823	Phase II study of more than second-line Nab-PTX for advanced non-small cell lung cancer which is previously treated with chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011823	E2 Intervention
[211]	JPRN-UMIN000012051	Phase II study of Carboplatin plus weekly nab-paclitaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer using MNA. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012051	E2 Intervention
[212]	JPRN-UMIN000012114	Phase II study of nab-paclitaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012114	E2 Intervention
[213]	JPRN-UMIN000012343	Phase II study of nab-paclitaxel for relapsed non-small cell lung cancer (NLCTG1302). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012343	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[214]	JPRN- UMIN000012505	Feasibility study of adjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel and carboplatin in patients with completely resected pathological IB squamous cell lung cancer, II and IIIA non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012505	E1 Patientenpopulation
[215]	JPRN- UMIN000012531	A phase I/II trial of concurrent thoracic radiotherapy with the combination of cisplatin and nab-paclitaxel for locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012531	E2 Intervention
[216]	JPRN- UMIN000012719	A phase I/II study of chemoradiation with use of carboplatin/nab-paclitaxel and concurrent radiotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012719	E2 Intervention
[217]	JPRN- UMIN000012788	A Phase I Study of Weekly Nab-Paclitaxel/Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012788	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[218]	JPRN-UMIN000012901	Carboplatin and nab-Paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer with interstitial lung disease (HOT1302). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012901	E1 Patientenpopulation
[219]	JPRN-UMIN000012966	A Phase I/II study of nab-Paclitaxel plus S-1 therapy in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012966	E2 Intervention
[220]	JPRN-UMIN000012972	A phase II study of nab-paclitaxel for pretreated non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012972	E2 Intervention
[221]	JPRN-UMIN000013201	Phase I/II trial of nab-Paclitaxel, Carboplatin, plus Bevacizumab chemotherapy for patients with advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013201	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[222]	JPRN-UMIN000013223	A Phase I Study of Carboplatin and nab-Paclitaxel plus concurrent thoracic radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013223	E2 Intervention
[223]	JPRN-UMIN000013224	A Phase II Study of Carboplatin plus weekly nab-Paclitaxel in combination with Bevacizumab in chemo-naive patients with stage IIIB and IV non-squamous, non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013224	E1 Patientenpopulation
[224]	JPRN-UMIN000013310	Phase II Study of Nab-paclitaxel and Carboplatin Plus Bevacizumab as First-Line Chemotherapy for Recurrent or stage IIIB and IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (ALCT004). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013310	E1 Patientenpopulation
[225]	JPRN-UMIN000013316	Randomized phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard care +/- continuous gefitinib treatment beyond progression in patients with advanced NSCLC after 1 st line treatment with gefitinib(TORG1019). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013316	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[226]	JPRN- UMIN000013329	Phase2 study of Carboplatin / Nab-paclitaxel + Bevacizumab to non-small-cell lung cancer (non-squamous cell carcinoma) with malignant pleural effusion. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013329	E1 Patientenpopulation
[227]	JPRN- UMIN000013333	PhaseI/II study of carboplatin plus nab-paclitaxel plus bevacizumab administered to advanced non-squamous non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013333	E1 Patientenpopulation
[228]	JPRN- UMIN000013354	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). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013354	E1 Patientenpopulation
[229]	JPRN- UMIN000013390	Phase II study of weekly nab-paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013390	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[230]	JPRN- UMIN000013612	A phase I/II trial of TS-1 and nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013612	E2 Intervention
[231]	JPRN- UMIN000014202	A phase II study of nab-paclitaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014202	E1 Patientenpopulation
[232]	JPRN- UMIN000014345	Weekly Paclitaxel in Combination with Bevacizumab in Patients with Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Previously Untreated -A Phase II study-. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014345	E1 Patientenpopulation
[233]	JPRN- UMIN000014357	Phase II study of nab-paclitaxel for pretreated NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014357	E5 Studientyp
[234]	JPRN- UMIN000014544	Phase I/II study of Carboplatin plus Nab-Paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014544	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[235]	JPRN- UMIN000014558	Phase2 study of Nab-Paclitaxel in patients with unresectable or advanced squamous cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014558	E5 Studientyp
[236]	JPRN- UMIN000014560	Phase ½ study of triple combination chemotherapy with Carboplatin, nab-Paclitaxel, and Bevacizumab for chemotherapy-na¨ve stageIIIB/IV non-squamous non-small-cell lung cancer (TORG1424/OLCSG1402). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014560	E1 Patientenpopulation
[237]	JPRN- UMIN000014764	A phase I study of weekly nab-Paclitaxel/Carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in elderly patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014764	E5 Studientyp
[238]	JPRN- UMIN000014893	Phase I/II study of biweekly nab-paclitaxel in patients with platinum-pretreated non-small cell lung cancer (NJLCG1402). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014893	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[239]	JPRN-UMIN000015144	Phase II study of Carboplatin + nab-Paclitaxel followed by nab-Paclitaxel with chemotherapy naive advanced Non- Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015144	E1 Patientenpopulation
[240]	JPRN-UMIN000015662	Phase II Study of Carboplatin+nab-Paclitaxel for Non-small Cell Lung Cancer with Interstitial Pneumonitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015662	E5 Studientyp
[241]	JPRN-UMIN000015841	Phase II Study of nab-paclitaxel in Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015841	E5 Studientyp
[242]	JPRN-UMIN000016173	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[243]	JPRN- UMIN000016730	A phase I/II study of carboplatin in combination with nab-paclitaxel and thoracic radiation in elderly patients with previously untreated non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016730	E1 Patientenpopulation
[244]	JPRN- UMIN000016735	Phase ½ study of combination chemotherapy with Carboplatin, nab-Paclitaxel, and Bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016735	E1 Patientenpopulation
[245]	JPRN- UMIN000016932	Phase II clinical study of nab-paclitaxel for patients with recurrent advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016932	E2 Intervention
[246]	JPRN- UMIN000017010	Weekly nab-PTX in Combination with Gemcitabine in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017010	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[247]	JPRN-UMIN000017487	A phase III study comparing nab-paclitaxel with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017487	E3 Vergleichstherapie
[248]	JPRN-UMIN000018233	Phase 2 study of Nab-Paclitaxel for patients with previously treated EGFR wild-type non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018233	E2 Intervention
[249]	JPRN-UMIN000018248	Phase II study of carboplatin plus weekly paclitaxel for advanced squamous cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018248	E2 Intervention
[250]	JPRN-UMIN000018322	Phase II study of carboplatin, weekly paclitaxel and bevacizumab for advanced non-squamous cell, non-small-cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018322	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[251]	JPRN- UMIN000018428	S-1 maintenance therapy after induction therapy with carboplatin and albumin-bound paclitaxel in patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: phase II study (HSR1502). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018428	E2 Intervention
[252]	JPRN- UMIN000019458	Phase 2 study of Carboplatin plus nab-Paclitaxel for patients with PS 2 advanced NSCLC (TORG1426). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019458	E2 Intervention
[253]	JPRN- UMIN000019611	Phase II trial of nab-paclitaxel and carboplatin with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019611	E1 Patientenpopulation
[254]	JPRN- UMIN000019843	Carboplatin plus nab-Paclitaxel versus docetaxel for elderly squamous non-small cell lung cancer (CAPITAL study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019843	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[255]	NCT00001442	A Pilot Study of Paclitaxel With Radiation Therapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001442	E1 Patientenpopulation
[256]	NCT00001450	Phase II Trial of a 96-Hour Continuous Infusion of Paclitaxel Followed by Cisplatin for Patients With Stage III/IV and Relapsed NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001450	E2 Intervention
[257]	NCT00001499	Phase II Neoadjuvant Trial of a Continuous Infusion of Paclitaxel Plus Cisplatin Followed by Chest Radiotherapy for Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001499	E2 Intervention
[258]	NCT00002852	Surgery With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002852	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[259]	NCT00005065	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005065	E1 Patientenpopulation
[260]	NCT00005831	Trastuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Urinary Tract Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005831	E1 Patientenpopulation
[261]	NCT00005838	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy With or Without AE-941 in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed By Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005838	E2 Intervention
[262]	NCT00006011	Comparison of Two Combination Chemotherapy Regimens Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006011	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[263]	NCT00006929	Suramin, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006929	E2 Intervention
[264]	NCT00021060	Combination Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced, Metastatic, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021060	E2 Intervention
[265]	NCT00028535	Interleukin-12, Paclitaxel, and Trastuzumab in Treating Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028535	E2 Intervention
[266]	NCT00034164	Safety and Efficacy of S-8184 in Second Line Treatment of Relapsed Stage IIIB or IV Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00034164	E2 Intervention
[267]	NCT00034346	ABX-EGF in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00034346	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[268]	NCT00034541	Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00034541	E1 Patientenpopulation
[269]	NCT00035152	Study Comparing Weekly Taxol and Carboplatin vs Standard Taxol and Carboplatin Regimen for Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035152	E2 Intervention
[270]	NCT00040794	Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Gefitinib in Treating Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00040794	E2 Intervention
[271]	NCT00042302	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of Tariquidar + Paclitaxel/Carboplatin as First-Line Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042302	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[272]	NCT00042835	Erlotinib and Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042835	E2 Intervention
[273]	NCT00049790	Safety and Efficacy Study of rhAngiostatin Administered in Combination With Paclitaxel and Carboplatin to Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049790	E2 Intervention
[274]	NCT00050960	Evaluation of Efficacy, Safety and Tolerability of Targretin Capsules in Patients With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050960	E1 Patientenpopulation
[275]	NCT00057863	Oxaliplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00057863	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[276]	NCT00064077	Comparison of Four Combination Chemotherapy Regimens Using Cisplatin in Treating Patients With Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cancer of the Cervix. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00064077	E1 Patientenpopulation
[277]	NCT00071188	ZD6474 Alone or in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Subjects With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071188	E1 Patientenpopulation
[278]	NCT00085839	Erlotinib vs. Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 2. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085839	E2 Intervention
[279]	NCT00086268	Non-small Cell Lung Cancer Study US75 (Z-PACT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086268	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[280]	NCT00087802	Gemcitabine/Oxaliplatin (GEMOX) vs Carboplatin/Paclitaxel (CP) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087802	E1 Patientenpopulation
[281]	NCT00088088	STA-4783 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Chemotherapy Naive Patients With Stage IIIB/IV Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088088	E1 Patientenpopulation
[282]	NCT00088556	Carboplatin, Paclitaxel and TLK286 (Telcyta) as First-Line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088556	E1 Patientenpopulation
[283]	NCT00093756	Bortezomib, Paclitaxel, Carboplatin and Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093756	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[284]	NCT00094835	Study to Evaluate Motesanib With or Without Carboplatin/Paclitaxel or Panitumumab in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094835	E2 Intervention
[285]	NCT00094861	Study to Evaluate Palifermin in the Reduction of Dysphagia in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094861	E2 Intervention
[286]	NCT00097227	Trial of Carboplatin/Paclitaxel/Cetuximab in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097227	E2 Intervention
[287]	NCT00112294	Study of Taxane/Carboplatin +/- Cetuximab as First-Line Treatment for Patients With Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112294	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[288]	NCT00113516	A Study Of SU011248 As Therapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113516	E2 Intervention
[289]	NCT00126581	Erlotinib Hydrochloride With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00126581	E2 Intervention
[290]	NCT00139230	Combination Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00139230	E1 Patientenpopulation
[291]	NCT00139243	Study of Taxotere, Cisplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00139243	E1 Patientenpopulation
[292]	NCT00147537	Combination Study Of CP-751,871 With Paclitaxel And Carboplatin In Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00147537	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[293]	NCT00161278	Pilot Study for the Determination of Tumor Response to Chemotherapy in Advanced NSCLC Through Gene Expression Profiling. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00161278	E2 Intervention
[294]	NCT00168883	Study for Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00168883	E1 Patientenpopulation
[295]	NCT00174356	PH 1 Evaluation Of Oral CI-1033 In Combination With Paclitaxel/ Carboplatin As 1 st Line Chemotherapy In NSCLC Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00174356	E1 Patientenpopulation
[296]	NCT00176254	Paclitaxel, Carboplatin and Radiotherapy as Induction Therapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176254	E1 Patientenpopulation
[297]	NCT00176267	Paclitaxel, Carboplatin And Low Dose Radiation As Induction Therapy In Locally Advanced Head And Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176267	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[298]	NCT00178256	Pulsed Paclitaxel And Daily Thoracic Radiotherapy For Inoperable (Stage I/II) Or Unresectable Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00178256	E2 Intervention
[299]	NCT00191256	Efficacy Trial of Gemcitabine Containing Regimens As Preoperative Chemotherapy in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191256	E1 Patientenpopulation
[300]	NCT00198354	Stage I/II NSCLC Perioperative Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198354	E1 Patientenpopulation
[301]	NCT00198367	Three Modalities of Treatment in Operable and Resectable Stage IIIA (T1-3, N2) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198367	E1 Patientenpopulation
[302]	NCT00198432	Chemoradiotherapy of NSCLC Stage IIIB. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198432	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[303]	NCT00231465	Phase II Study of Docetaxel + ZD1839 in Elderly Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231465	E5 Studientyp
[304]	NCT00252798	ZD1839 (Iressa™) and Concurrent Chemo-Radiation in Patients With Locally Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00252798	E2 Intervention
[305]	NCT00254891	Trial of Paclitaxel/Carboplatin + PF-3512676 vs Paclitaxel/Carboplatin Alone in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254891	E1 Patientenpopulation
[306]	NCT00268970	Satraplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00268970	E1 Patientenpopulation
[307]	NCT00269828	A Survival Study for Women With Advanced Lung Cancer Who Have Not Previously Received Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269828	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[308]	NCT00270582	A Study of Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Followed by Gemcitabine vs. Gemcitabine Plus Cisplatin Followed by Weekly Docetaxel in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00270582	E3 Vergleichstherapie
[309]	NCT00273507	Neoadjuvant Chemotherapy in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Stages IB, IIA, IIB, and IIIA/T3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00273507	E1 Patientenpopulation
[310]	NCT00280787	Induction Chemotherapy Using Paclitaxel, Carboplatin, CPT-11 With Pegfilgrastim. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280787	E2 Intervention
[311]	NCT00284778	Pharmaco-economic Study of a Second Line Treatment in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00284778	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[312]	NCT00291850	Phase II Trial of Dose-dense Paclitaxel and Cisplatin as Neo-adjuvant Chemotherapy for Operable Stage II and IIA NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291850	E1 Patientenpopulation
[313]	NCT00294762	Erlotinib (Tarceva) as a Single Agent or Intercalated With Combination Chemotherapy in Patients With EGFR Positive NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00294762	E2 Intervention
[314]	NCT00298415	Chemotherapy of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00298415	E2 Intervention
[315]	NCT00309959	ABI-007 in Treating Patients With Persistent or Recurrent Cervical Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309959	E1 Patientenpopulation
[316]	NCT00313768	Randomized Ph 2 Trial Of Paclitaxel/Carboplatin /Bevacizumab + PF-3512676 And P/C/B Alone In Advanced Nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313768	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[317]	NCT00318136	A Study of Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel in Subjects With Advanced, Previously Untreated, Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (BRIDGE). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00318136	E1 Patientenpopulation
[318]	NCT00322452	First Line IRESSA™ Versus Carboplatin/Paclitaxel in Asia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00322452	E1 Patientenpopulation
[319]	NCT00343291	A Study of Cetuximab and Bevacizumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Stage IIIb/IV NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00343291	E2 Intervention
[320]	NCT00347412	Study of NOV-002 in Combination With Chemotherapy to Treat Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347412	E2 Intervention
[321]	NCT00352690	A Phase II Study of Radiation Therapy, Paclitaxel Poliglumex, and Carboplatin in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00352690	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[322]	NCT00369551	Bevacizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy to the Chest in Treating Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00369551	E2 Intervention
[323]	NCT00387374	Radiation Therapy, Bevacizumab, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Unresectable Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer at High Risk for Hemoptysis Caused by Bevacizumab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00387374	E2 Intervention
[324]	NCT00400205	Study of Induction Docetaxel, Cisplatin and 5-Fluorouracil. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00400205	E1 Patientenpopulation
[325]	NCT00408460	Imatinib Mesylate and Paclitaxel in Treating Older Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00408460	E2 Intervention
[326]	NCT00418704	Elderly Independent Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418704	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[327]	NCT00434135	Alimta and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434135	E1 Patientenpopulation
[328]	NCT00434226	A Study of Sunitinib in Combination With Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (SABRE-L). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434226	E1 Patientenpopulation
[329]	NCT00449657	Phase II Trial of Pulsed Taxol With Concurrent Thoracic Radiotherapy, & Adjuvant Chemo in Stage III NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449657	E2 Intervention
[330]	NCT00473889	A Clinical Trial of Vorinostat (MK0683, SAHA) in Combination With FDA Approved Cancer Drugs in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)(0683-056). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473889	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[331]	NCT00480831	A Study of PRO95780 in Patients With Previously Untreated, Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (APM4074g). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00480831	E1 Patientenpopulation
[332]	NCT00481078	Vorinostat, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481078	E2 Intervention
[333]	NCT00487669	Phase II Study of Combination of Paclitaxel Poliglumex and Alimta for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00487669	E2 Intervention
[334]	NCT00494182	Sorafenib Plus Carboplatin and Paclitaxel in Head and Neck Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494182	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[335]	NCT00508625	A Study of AMG 951 [rhApo2L/TRAIL] in Subjects With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Chemotherapy +/- Bevacizumab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00508625	E1 Patientenpopulation
[336]	NCT00513383	Panitumumab Chemoradiotherapy Chemotherapy for Squamous Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00513383	E1 Patientenpopulation
[337]	NCT00527735	Phase II Study for Previously Untreated Subjects With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Small Cell Lung Cancer (SCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527735	E1 Patientenpopulation
[338]	NCT00539331	Phase I/II Study of AZD2171 in Combination With Paclitaxel/Carboplatin in Japanese Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00539331	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[339]	NCT00540514	Albumin-bound Paclitaxel (ABI-007) for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540514	E1 Patientenpopulation
[340]	NCT00556322	A Study of Tarceva (Erlotinib) and Standard of Care Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556322	E2 Intervention
[341]	NCT00558636	A Trial Comparing Safety and Efficacy of Carboplatin and Paclitaxel Plus or Minus Sorafenib (BAY43-9006) in Chemonaive Patients With Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558636	E1 Patientenpopulation
[342]	NCT00563784	TARCEVA (Erlotinib) in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00563784	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[343]	NCT00564733	FDG-Labeled PET Scan in Planning Chemotherapy in Treating Patients With Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00564733	E5 Studientyp
[344]	NCT00573131	Efficacy and Safety of OncoGel™ Added to Chemotherapy and Radiation Before Surgery in Subjects With Esophageal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573131	E1 Patientenpopulation
[345]	NCT00576225	CT-2103/Carboplatin vs Paclitaxel/Carboplatin for NSCLC in Women With Estradiol > 25 pg/mL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00576225	E2 Intervention
[346]	NCT00578149	Bevacizumab and Carboplatin/Paclitaxel and Radiation in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578149	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[347]	NCT00596830	Carboplatin And Paclitaxel With Or Without CP-751, 871 (An IGF-1R Inhibitor) For Advanced NSCLC Of Squamous, Large Cell And Adenosquamous Carcinoma Histology. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00596830	E2 Intervention
[348]	NCT00600821	A Study Of AG-013736 (Axitinib) Or Bevacizumab (Avastin) In Combination With Paclitaxel And Carboplatin In Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600821	E1 Patientenpopulation
[349]	NCT00602797	Vinorelbine Tartrate and Paclitaxel in Treating Older Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00602797	E2 Intervention
[350]	NCT00603538	Study of CP-751,871 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603538	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[351]	NCT00621049	Carboplatin, Docetaxel, Bevacizumab, and Erlotinib Versus Chemotherapy Alone in Resected NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621049	E2 Intervention
[352]	NCT00634595	Trial of E10A in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634595	E1 Patientenpopulation
[353]	NCT00654758	A Phase 1b Study With Volociximab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in First-line, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654758	E1 Patientenpopulation
[354]	NCT00655850	Lower Dose Chemotherapy Given More Frequent With Avastin to Treat Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655850	E1 Patientenpopulation
[355]	NCT00660218	A Phase I/II Study of Radiation Therapy, Paclitaxel Poliglumex and Cetuximab in Advanced Head and Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660218	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[356]	NCT00662311	Vorinostat, Paclitaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients Unable to Tolerate Cisplatin With Stage III Non-Small Lung Cancer That Cannot Be Removed By Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00662311	E2 Intervention
[357]	NCT00662597	ASA404 or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment for Stage IIIb/IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00662597	E1 Patientenpopulation
[358]	NCT00666692	A Phase 1b Study With Volociximab in Combination With Carboplatin, Paclitaxel, and Bevacizumab in First-line, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666692	E1 Patientenpopulation
[359]	NCT00680940	A Study of Mycobacterium w in Combination With Paclitaxel Plus Cisplatin in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680940	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[360]	NCT00686322	Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) With Paclitaxel Plus Cisplatin in LA Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686322	E1 Patientenpopulation
[361]	NCT00686959	Chemotherapy and Radiation in Treating Patients With Stage 3 Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686959	E2 Intervention
[362]	NCT00687817	Study of Baviximab Plus Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00687817	E2 Intervention
[363]	NCT00702572	Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab and Vorinostat for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702572	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[364]	NCT00702975	Study of Combination Therapy of Carboplatin -Gemcitabine Plus Bevacizumab Beyond Progression in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Received Prior Systemic Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702975	E2 Intervention
[365]	NCT00708812	Paclitaxel Plus Carboplatin With or Without Endostar in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708812	E2 Intervention
[366]	NCT00723957	A Randomized Phase 2 Study of Ixabepilone Plus Carboplatin and Paclitaxel Plus Carboplatin in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723957	E2 Intervention
[367]	NCT00752115	Combination Chemotherapy With Sildenafil Plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00752115	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[368]	NCT00753038	Phase 2 Study of REOLYSIN® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Head and Neck Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00753038	E1 Patientenpopulation
[369]	NCT00753909	Paclitaxel, Carboplatin Plus Bevacizumab in Pretreated, Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00753909	E2 Intervention
[370]	NCT00756847	Safety Study of XL147 (SAR245408), in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Adults With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00756847	E2 Intervention
[371]	NCT00762034	A Study of Pemetrexed, Carboplatin and Bevacizumab in Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00762034	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[372]	NCT00768131	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768131	E1 Patientenpopulation
[373]	NCT00783471	Docetaxel Intermittent-Erlotinib (Tarceva®) In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783471	E2 Intervention
[374]	NCT00787852	A Study of Dasatinib With Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00787852	E5 Studientyp
[375]	NCT00800202	A Study of Avastin (Bevacizumab) in Patients With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Asymptomatic Untreated Brain Metastasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800202	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[376]	NCT00801801	Study of Low Dose Chemotherapy Plus Sorafenib as Initial Therapy for Patients With Advanced Non-Squamous Cell NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801801	E1 Patientenpopulation
[377]	NCT00803062	Paclitaxel and Cisplatin or Topotecan With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00803062	E1 Patientenpopulation
[378]	NCT00806286	Study of Carboplatin/Paclitaxel With or Without Investigational Drug (CS-7017) in Subjects With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806286	E1 Patientenpopulation
[379]	NCT00807612	Phase 1b/2 Study of AMG 479 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for 1 st Line Treatment of Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807612	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[380]	NCT00816634	Efficacy Comparison Study of Combination Regimens to Treat Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00816634	E1 Patientenpopulation
[381]	NCT00828841	Phase 2b Study of Cetuximab With Platinum-Based Chemo as First Line Treatment of Recurrent or Advanced NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828841	E1 Patientenpopulation
[382]	NCT00832494	Phase II Study of DMXAA (ASA404) in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832494	E2 Intervention
[383]	NCT00835471	2 nd Line Erlotinib Treatment With (Out) Chemotherapy of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835471	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[384]	NCT00850577	Ph II of a Novel Anti-angiogenic Agent in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850577	E1 Patientenpopulation
[385]	NCT00861627	Phase 2 Study of REOLYSIN® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS or EGFR Activation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861627	E2 Intervention
[386]	NCT00874107	Efficacy/Safety of Imprime PGG® Injection With Bevacizumab and Paclitaxel/Carboplatin in Patients With Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00874107	E1 Patientenpopulation
[387]	NCT00874848	Efficacy/Safety of Imprime PGG® Injection With Cetuximab and Paclitaxel/Carboplatin Therapy in Patients With Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00874848	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[388]	NCT00903942	Abraxane and RT for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903942	E2 Intervention
[389]	NCT00908336	Erlotinib and Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of One Chemotherapy Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908336	E2 Intervention
[390]	NCT00915005	Image-Guided Adaptive Conformal Photon Versus Proton Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915005	E2 Intervention
[391]	NCT00918203	A Study of Paclitaxel/Carboplatin With or Without IMC-3G3 in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918203	E1 Patientenpopulation
[392]	NCT00931008	Study to Evaluate SID 530 Compared to Taxotere. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931008	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[393]	NCT00933803	Hydroxychloroquine + Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933803	E2 Intervention
[394]	NCT00946712	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab and/or Cetuximab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946712	E2 Intervention
[395]	NCT00948675	Study of Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00948675	E2 Intervention
[396]	NCT00955305	Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00955305	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[397]	NCT00960297	Preoperative Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Stage IB (>4 cm), II, or Select Stage III NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960297	E2 Intervention
[398]	NCT00966914	Phase 3 Study of Tavocept Versus Placebo in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed Advanced Primary Adenocarcinoma of the Lung Treated With Docetaxel or Paclitaxel Plus Cisplatin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966914	E1 Patientenpopulation
[399]	NCT00970580	A Study of BIIB022 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00970580	E1 Patientenpopulation
[400]	NCT00974584	A Study of the Safety and Pharmacology Of PI3-Kinase Inhibitor GDC-0941 In Combination With Either Paclitaxel And Carboplatin (With or Without Bevacizumab) or Pemetrexed, Cisplatin, And Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00974584	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[401]	NCT00976677	Carboplatin, Paclitaxel, and Bevacizumab With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Non-Smokers With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976677	E2 Intervention
[402]	NCT00986674	Carboplatin and Paclitaxel Combined With Cetuximab and/or IMC-A12 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986674	E2 Intervention
[403]	NCT00998192	A Study of REOLYSIN® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998192	E2 Intervention
[404]	NCT01000896	Study to Assess Safety and Tolerability of AZD0530 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000896	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[405]	NCT01011075	Study of Gleevec and Weekly Paclitaxel in Patients Aged 70 or Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01011075	E2 Intervention
[406]	NCT01016769	Temsirolimus + Weekly Paclitaxel + Carboplatin for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01016769	E1 Patientenpopulation
[407]	NCT01023347	A Trial of Paclitaxel (Genexol®) and Cisplatin Versus Paclitaxel Loaded Polymeric Micelle (Genexol-PM®) and Cisplatin in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01023347	E2 Intervention
[408]	NCT01024062	Phase II Study of Weekly Paclitaxel (BMS-181339) in Patient With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024062	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[409]	NCT01051934	A Phase I Trial of SS1 (dsFv) PE38 With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Subjects With Unresectable Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051934	E1 Patientenpopulation
[410]	NCT01069328	Dose Escalating Study With BAY43-9006 With Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab in Untreated Stage IIIb Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01069328	E1 Patientenpopulation
[411]	NCT01077999	Chemoradiation and Panitumumab for Esophageal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01077999	E1 Patientenpopulation
[412]	NCT01090830	Safety and Efficacy of Belinostat When Used With Standard of Care Chemotherapy for Untreated Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090830	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[413]	NCT01100931	A Phase I/II Study of Paclitaxel, Carboplatin and YM155 (Survivin Suppressor) in Subjects With Solid Tumors (Phase I) and Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (Phase II). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100931	E2 Intervention
[414]	NCT01134250	Combination Therapy of F16IL2 and Paclitaxel in Solid Tumour Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134250	E2 Intervention
[415]	NCT01142388	Paclitaxel With or Without Cixutumumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophageal Cancer or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142388	E1 Patientenpopulation
[416]	NCT01154920	Paclitaxel, Carboplatin and Cetuximab (PCC) Versus Cetuximab, Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (C-TPF) in Previously Untreated Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154920	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[417]	NCT01158144	Concurrent Endostar, Paclitaxel/Carboplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung (RT0902). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01158144	E1 Patientenpopulation
[418]	NCT01160601	Study of Paclitaxel/Carboplatin With or Without Bavituximab in Previously Untreated Non Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160601	E1 Patientenpopulation
[419]	NCT01165216	Japanese Study of Ipilimumab Administered in Combination With Paclitaxel/Carboplatin in Patients With Nonsmall-cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165216	E1 Patientenpopulation
[420]	NCT01171170	Paclitaxel-Carboplatin-Bevacizumab +/- Nitroglycerin in Metastatic Non-Squamous-Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01171170	E1 Patientenpopulation
[421]	NCT01179269	Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01179269	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[422]	NCT01196234	Paclitaxel/Carboplatin (PC) Followed by Gefitinib Versus PC in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01196234	E2 Intervention
[423]	NCT01199055	CS-7017 in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Subjects With Stage IIIb/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199055	E1 Patientenpopulation
[424]	NCT01209520	Residual Hypermethylation in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) As Part of Adjuvant Therapy and Preventive Strategy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209520	E5 Studientyp
[425]	NCT01225302	A Study of Linifanib (ABT-869) in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Japanese Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225302	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[426]	NCT01225523	Perioperative Vs. Preoperative Chemotherapy With Surgery in the Squamous Carcinoma of Esophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225523	E1 Patientenpopulation
[427]	NCT01234038	Safety and Tolerability Study of ISIS EIF4E Rx in Combination With Carboplatin and Paclitaxel. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234038	E2 Intervention
[428]	NCT01236716	Nab-Paclitaxel Treatment in Advanced Squamous Cell Carcinoma of Lung. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236716	E1 Patientenpopulation
[429]	NCT01249443	Vorinostat in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Solid Tumors and HIV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249443	E2 Intervention
[430]	NCT01258192	Neoadjuvant Chemotherapy With Nab-paclitaxel Plus Cisplatin for Stage ?-? Esophageal Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01258192	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[431]	NCT01268059	A Study of Carboplatin and Paclitaxel With or Without MEDI-575 in Adults With Previously Untreated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01268059	E1 Patientenpopulation
[432]	NCT01281852	Paclitaxel, Cisplatin, and Veliparib in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Cervical Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01281852	E1 Patientenpopulation
[433]	NCT01282151	TaxoteRe Plus Cisplatin Versus AllImta Plus Cisplatin in 1st Line Non-squamous Cell Type Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282151	E1 Patientenpopulation
[434]	NCT01295502	Cisplatin and Radiation Therapy Followed by Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IV Cervical Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295502	E1 Patientenpopulation
[435]	NCT01303926	Quality of Life Comparison in Advanced Non-squamous Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01303926	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[436]	NCT01310244	Maximum Tolerated Dose Study of Belinostat (PXD-101) in Combination With Paclitaxel Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01310244	E1 Patientenpopulation
[437]	NCT01316757	Carboplatin, Paclitaxel, Cetuximab, and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316757	E1 Patientenpopulation
[438]	NCT01333852	Metformin Plus Paclitaxel for Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01333852	E1 Patientenpopulation
[439]	NCT01345851	Image-Guided Hypofractionated Radiation Therapy With Stereotactic Body Radiation Therapy Boost and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed By Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345851	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[440]	NCT01347424	Evaluating Endostatin Plus TC Regimen in Secondary Malignant Neoplasm of Liver Using Contrast Enhancement Ultrasonography. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347424	E1 Patientenpopulation
[441]	NCT01350817	Erlotinib and Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350817	E3 Vergleichstherapie
[442]	NCT01364012	A Study of Avastin (Bevacizumab) Versus Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel) in Patients With Advanced or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Received Previous Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364012	E1 Patientenpopulation
[443]	NCT01366131	Study Evaluating the Safety and Efficacy of MEGF0444A in Combination With Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab in Patients With Advanced or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Advanced Disease (NILE). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366131	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[444]	NCT01386385	Veliparib With or Without Radiation Therapy, Carboplatin, and Paclitaxel in Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01386385	E2 Intervention
[445]	NCT01413750	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Vorinostat in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413750	E1 Patientenpopulation
[446]	NCT01414608	Cisplatin and Radiation Therapy With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414608	E1 Patientenpopulation
[447]	NCT01454102	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). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454102	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[448]	NCT01493843	Study Evaluating the Safety and Efficacy of Carboplatin/Paclitaxel and Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab With and Without GDC-0941 in Patients With Previously Untreated Advanced or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01493843	E1 Patientenpopulation
[449]	NCT01494415	Concurrent Nab-P/Carboplatin and Thoracic Radiotherapy in Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494415	E2 Intervention
[450]	NCT01496742	A Study of Onartuzumab (MetMab) in Combination With Bevacizumab (Avastin) Plus Platinum And Paclitaxel or With Pemetrexed Plus Platinum in Patients With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496742	E1 Patientenpopulation
[451]	NCT01507428	Study of Positron Emission Tomography and Computed Tomography in Guiding Radiation Therapy in Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01507428	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[452]	NCT01519804	A Study of Onartuzumab (MetMAB) Versus Placebo in Combination With Paclitaxel Plus Platinum in Patients With Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519804	E1 Patientenpopulation
[453]	NCT01527864	Paclitaxel-Carboplatin Alone or With M2ES for Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527864	E2 Intervention
[454]	NCT01578551	A Randomized Phase II Study of Metformin Plus Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab in Patients With Adenocarcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578551	E1 Patientenpopulation
[455]	NCT01591135	A Phase III Study of Comparing Paclitaxel Plus 5-Fluorouracil Versus Cisplatin Plus 5-Fluorouracil in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591135	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[456]	NCT01612351	Multimodality Risk Adapted Tx Including Induction Chemo for SCCHN Amenable to Transoral Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01612351	E1 Patientenpopulation
[457]	NCT01620190	Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Previously Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620190	E2 Intervention
[458]	NCT01649947	Modulation of Autophagy in Patients With Advanced/Recurrent Non-small Cell Lung Cancer - Phase II. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649947	E2 Intervention
[459]	NCT01688700	Study of Nimotuzumab in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688700	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[460]	NCT01702714	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702714	E1 Patientenpopulation
[461]	NCT01702844	Single Arm on the Tolerability of Weekly Nab-paclitaxel. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702844	E5 Studientyp
[462]	NCT01711541	Combination Chemotherapy With or Without Veliparib in Treating Patients With Stage IV Head and Neck Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711541	E1 Patientenpopulation
[463]	NCT01711697	An Alternative Radiation Fractionation Strategy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711697	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[464]	NCT01721525	Induction Chemotherapy With Afatinib, Ribavirin, and Weekly Carboplatin/Paclitaxel for Stage IVA/IVB HPV Associated Oropharynx Squamous Cell Cancer (OPSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721525	E1 Patientenpopulation
[465]	NCT01732640	A Phase I/II Study Afatinib/Carboplatin/Paclitaxel Induction Chemotherapy In HPV-Negative HNSCC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732640	E1 Patientenpopulation
[466]	NCT01752205	Paclitaxel Plus Radiation With Erlotinib to Treat Esophageal Squamous Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752205	E1 Patientenpopulation
[467]	NCT01757288	A Phase I/II Study of Nab-Paclitaxel, or Paclitaxel, Plus Carboplatin With Concurrent Radiation Therapy Followed by Consolidation in Patients With Favorable Prognosis Inoperable Stage IIIA/B NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757288	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[468]	NCT01763645	A Safety and Efficacy Study of BCD-021 With Paclitaxel and Carboplatin Compared to Avastin With Paclitaxel and Carboplatin in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763645	E2 Intervention
[469]	NCT01763671	Paclitaxel-bevacizumab in Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763671	E3 Vergleichstherapie
[470]	NCT01783197	Study of Selumetinib in Patients With Previously Treated or Untreated Advanced/Metastatic NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783197	E2 Intervention
[471]	NCT01794845	Phase II Trial Using Erbitux+ Taxotere With Low Dose Fractionated Radiation for Recurrent Unresectable Locally Advanced Head and Neck Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794845	E1 Patientenpopulation
[472]	NCT01803282	Safety and Tolerability Study in Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803282	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[473]	NCT01820312	A Phase II Study to Evaluate Low-Dose Fractionated Radiotherapy (LDFRT) and Chemotherapy in Recurrent and Inoperable Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck After Radiotherapy Failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820312	E1 Patientenpopulation
[474]	NCT01820325	Safety and Efficacy of Buparlisib (BKM120) in Patients With Untreated Squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820325	E1 Patientenpopulation
[475]	NCT01820754	Evaluation of Circulating T Cells and Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) During / After Pre-Surgery Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820754	E2 Intervention
[476]	NCT01822496	Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01822496	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[477]	NCT01822613	Study of Safety & Efficacy of the Combination of LJM716 & BYL719 in Patients With Previously Treated Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01822613	E1 Patientenpopulation
[478]	NCT01831089	Phase I Study of Lurbinectedin (PM01183) in Combination With Paclitaxel, With or Without Bevacizumab, in Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01831089	E2 Intervention
[479]	NCT01836679	Chidamide in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836679	E2 Intervention
[480]	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[481]	NCT01847326	Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation and Carboplatin Followed By Chemoradiation in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847326	E1 Patientenpopulation
[482]	NCT01852292	Study of Efficacy and Safety of Buparlisib (BKM120) Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer Previously Pre-treated With a Platinum Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01852292	E1 Patientenpopulation
[483]	NCT01872403	Neoadjuvant Chemotherapy of Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel/Carboplatin vs. Paclitaxel /Carboplatin in Stage ? B and IIIA Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872403	E1 Patientenpopulation
[484]	NCT01902875	Preconditioning Chemotherapy Combination With Cytokine Induced Killer Cell (CIK) Immunotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902875	E5 Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[485]	NCT01912625	Trametinib, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912625	E2 Intervention
[486]	NCT01969955	Nab-paclitaxel as Second-line Therapy in Locally Advanced or Metastatic Squamous Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969955	E2 Intervention
[487]	NCT01980472	A Phase II Study of Chemotherapy Regimen Plus Bevacizumab in Elderly Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Selected by Geriatric Assessment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980472	E2 Intervention
[488]	NCT01993810	Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993810	E2 Intervention
[489]	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[490]	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154	E2 Intervention
[491]	NCT02016209	Neoadjuvant Chemotherapy of Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel in Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016209	E2 Intervention
[492]	NCT02016274	Sequential Paclitaxel Plus Cisplatin Chemotherapy and Radiotherapy as 1 st Line Treatment for Esophageal Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016274	E1 Patientenpopulation
[493]	NCT02016287	Sequential Paclitaxel Chemotherapy and Radiotherapy as 1 st Line Treatment for Elderly Esophageal Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016287	E1 Patientenpopulation
[494]	NCT02033538	Neoadjuvant Chemotherapy of Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel in Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033538	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[495]	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039674	E2 Intervention
[496]	NCT02041533	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 026). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041533	E1 Patientenpopulation
[497]	NCT02048020	Paclitaxel and Carboplatin Before Radiation Therapy With Paclitaxel in Treating HPV-Positive Patients With Stage III-IV Oropharynx, Hypopharynx, or Larynx Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048020	E1 Patientenpopulation
[498]	NCT02058433	Safety Study of Individual Paclitaxel Dose Adjustment Based on Pharmacokinetics in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058433	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[499]	NCT02059967	Phase I IGART Study Using Active Breathing Control and Simultaneous Boost for Patients With NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059967	E2 Intervention
[500]	NCT02066103	Broncho-Adventitial Delivery of Paclitaxel to Extend Airway Patency in Malignant Airway Obstruction Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02066103	E2 Intervention
[501]	NCT02069158	Dose Finding Study Of PF-05212384 With Paclitaxel And Carboplatin In Patients With Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069158	E2 Intervention
[502]	NCT02073968	PET-Adjusted Intensity Modulated Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073968	E2 Intervention
[503]	NCT02076243	Treatment With Nab-paclitaxel in Cutaneous SCC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076243	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[504]	NCT02117024	A Phase 2 Study of Viagenpumatucl- L (HS-110) in Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117024	E2 Intervention
[505]	NCT02124707	Weekly Carboplatin, Paclitaxel and Cetuximab Treatment for Patients With Recurrent or Metastatic SCCHN. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124707	E1 Patientenpopulation
[506]	NCT02151149	Safety and Efficacy Study of Abraxane in Combination With Carboplatin to Treat Advanced NSCL Cancer in the Elderly. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151149	E1 Patientenpopulation
[507]	NCT02172846	Hypofractionated Proton Beam Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172846	E2 Intervention
[508]	NCT02182232	A Dose Escalation Study of BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182232	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[509]	NCT02186847	Chemotherapy and Radiation Therapy With or Without Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186847	E2 Intervention
[510]	NCT02195336	dMR During First Line Treatment of Non Squamous Lung Cancer: Time Course and Prognostic and Predictive Impact. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195336	E1 Patientenpopulation
[511]	NCT02226757	Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226757	E2 Intervention
[512]	NCT02250326	Safety and Efficacy Study of Nab®-Paclitaxel With CC-486 and Nab®-Paclitaxel Monotherapy as Second Line Treatment for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250326	E1 Patientenpopulation
[513]	NCT02252796	Phase I Hypofractionated Stereotactic Boost (Radiotherapy) for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252796	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[514]	NCT02258659	Nab-paclitaxel and Carboplatin Followed by Response-Based Local Therapy in Treating Patients With Stage III or IV HPV-Related Oropharyngeal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258659	E1 Patientenpopulation
[515]	NCT02264990	Study Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Current or Former Smokers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264990	E1 Patientenpopulation
[516]	NCT02270814	Cisplatin, Nab-Paclitaxel, and Cetuximab (CACTUX) in Patients With Incurable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02270814	E1 Patientenpopulation
[517]	NCT02272699	Neoadjuvant Treatment of Nimotuzumab With Chemotherapy or Radiotherapy in Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272699	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[518]	NCT02276560	Cisplatin and Nab-paclitaxel for (N2) Defined NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276560	E2 Intervention
[519]	NCT02279576	Study With Pazopanib and Weekly Paclitaxel in Penile Carcinoma (PAZOPEN-SOGUG). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279576	E1 Patientenpopulation
[520]	NCT02289456	Phase II Safety and Tolerability Trial With Nab-Paclitaxel Plus Carboplatin Followed by Nab-Paclitaxel for First Line Treatment of NSCLC Subjects With ECOG PS 2. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289456	E1 Patientenpopulation
[521]	NCT02305654	International Penile Advanced Cancer Trial (International Rare Cancers Initiative Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305654	E1 Patientenpopulation
[522]	NCT02319889	Feasibility Study of SBRT Plus Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319889	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[523]	NCT02322281	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02322281	E3 Vergleichstherapie
[524]	NCT02350517	Endostar Combined With Paclitaxel and Nedaplatin in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Esophageal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350517	E1 Patientenpopulation
[525]	NCT02364999	A Comparative Study Of PF-06439535 Plus Paclitaxel-Carboplatin And Bevacizumab Plus Paclitaxel-Carboplatin Patients With Advanced Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364999	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[526]	NCT02366143	A Phase III Study of MPDL3280A (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin + Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [IMpower 150]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366143	E1 Patientenpopulation
[527]	NCT02367781	A Phase III Study of MPDL3280A (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Patients With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [IMpower 130]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367781	E1 Patientenpopulation
[528]	NCT02367794	A Phase III Study of MPDL3280A (Anti-PD-L1) in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-paclitaxel in Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower 131]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367794	E1 Patientenpopulation
[529]	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and MK-3475 in NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[530]	NCT02392507	A Study of Nab-Paclitaxel and Carboplatin Plus Necitumumab (LY3012211) in Participants With Stage IV Squamous NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392507	E1 Patientenpopulation
[531]	NCT02403895	AZD2014 and Weekly Paclitaxel in Squamous NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403895	E5 Studientyp
[532]	NCT02405910	Ph2 Nab-paclitaxel With Gemcitabine to Determine Efficacy in Advanced Non-squamous NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405910	E1 Patientenpopulation
[533]	NCT02412371	A Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Veliparib in Combination With Paclitaxel/Carboplatin-Based Chemoradiotherapy Followed by Veliparib and Paclitaxel/Carboplatin Consolidation in Subjects With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412371	E2 Intervention
[534]	NCT02420314	Pharmacological Ascorbate for Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420314	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[535]	NCT02453282	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	E1 Patientenpopulation
[536]	NCT02459457	Compare Paclitaxel and Cisplatin, Paclitaxel and Fluorouracil, Paclitaxel and Carboplatin Concurrent With Radiotherapy in Local Advanced ESCC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02459457	E1 Patientenpopulation
[537]	NCT02489903	RRx-001 in Small, Non-small Cell Lung Cancer, and Neuroendocrine Tumors Prior to Re-administration of Platinum Based Doublet Regimens. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489903	E2 Intervention
[538]	NCT02492867	A Pilot Study of Response-Driven Adaptive Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492867	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[539]	NCT02495896	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein With Standard Chemotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495896	E3 Vergleichstherapie
[540]	NCT02503358	Selumetinib and Nab-Paclitaxel (Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation) as Second-Line Treatment in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503358	E2 Intervention
[541]	NCT02525653	Albumin-Bound Paclitaxel and Gemcitabine in Patients With Untreated Stage IV or Recurrent Squamous Cell Lung Cancers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525653	E2 Intervention
[542]	NCT02525757	MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525757	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[543]	NCT02526953	Efficacy Study of Chemoradiotherapy With or Without Paclitaxel in Squamous-cell Anal Carcinoma Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526953	E1 Patientenpopulation
[544]	NCT02542293	Study of 1 st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	E1 Patientenpopulation
[545]	NCT02567799	BIO 300 Non-Small Cell Lung Cancer Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567799	E2 Intervention
[546]	NCT02568033	Stereotactic Radiosurgery and Systemic Dose Chemotherapy for Locally Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568033	E5 Studientyp
[547]	NCT02573493	Nab-Paclitaxel and Cisplatin or Nab-paclitaxel as Induction Therapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573493	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[548]	NCT02574078	A Master Protocol Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 370). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574078	E1 Patientenpopulation
[549]	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574	E1 Patientenpopulation
[550]	NCT02579564	Systemic Chemotherapy Combined With Recombinant Human Adenovirus Type 5 and Endostatin Injections for Treatment Malignant Hydrothorax in NSCLC Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579564	E2 Intervention
[551]	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[552]	NCT02586753	Paclitaxel or S1 Plus Cisplatin in Concurrent Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586753	E1 Patientenpopulation
[553]	NCT02590003	Single Agent Versus Combination Chemotherapy to Treat High-risk Elderly With Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02590003	E2 Intervention
[554]	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615	E1 Patientenpopulation
[555]	NCT02597946	Afatinib in NSCLC With HER2 Mutation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597946	E2 Intervention
[556]	NCT02611700	Nimotuzumab in Combined With Paclitaxel and Cisplatin for Treatment of Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611700	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[557]	NCT02619448	Concurrent Chemotherapy and Accelerated Hypofractionated Radiation in Medically Inoperable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619448	E2 Intervention
[558]	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III B Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398	E2 Intervention
[559]	NCT02658214	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658214	E1 Patientenpopulation
[560]	NCT02667743	Paclitaxel Micelles for Injection / Paclitaxel Injection in Combination With Cisplatin for First-line Therapy of Advanced NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667743	E1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[561]	NCT02677597	Cisplatin Combined With S-1 or Paclitaxel as First-line Treatment for Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677597	E1 Patientenpopulation
[562]	NTR925	A randomized multicenter study of carboplatin-gemcitabine versus carboplatin-paclitaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer with emphasis on geriatric assessment and quality of life: The NVALT-3 study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR925	E1 Patientenpopulation
EU-CTR			
[563]	2004-000119-24	Protocol CA165020: A Randomized, Two -Cohort Phase II Study of Two Doses of BMS-275183 Given On a Weekly Schedule in Patients with Pre-Treated Non- Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000119-24	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[564]	2005-003220-19	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003220-19	E2 Intervention
[565]	2006-003568-73	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003568-73	E1 Patientenpopulation
[566]	2006-006624-19	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE IIIb TRIAL COMPARING BEVACIZUMAB THERAPY WITH OR WITHOUT ERLOTINIB AFTER COMPLETION OF CHEMOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB FOR THE FIRST-LINE TREATM.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006624-19	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[567]	2007-001555-19	DOCETAXEL COMBINED WITH PULSATILE ERLOTINIB (TARCEVA) IN PATIENTS WITH METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001555-19	E2 Intervention
[568]	2007-006299-13	Randomised proteomic based phase II study of second-line erlotinib versus chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006299-13	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[569]	2008-001168-35	ENSAYO ALEATORIZADO, ABIERTO, EN FASE 3 DE ERLOTINIB SOLO O EN COMBINACION CON CP-751,871 EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO AVANZADO DE HISTOLOGIA NO ADENOCARCINOMATOSA.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001168-35	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[570]	2009-009315-22	A randomized phase II study of erlotinib compared to single agent chemotherapy-erlotinib combination in pretreated patients with advanced NSCLC (NVALT10 study). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009315-22	E2 Intervention
[571]	2009-012504-13	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[572]	2009-012595-27	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 (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27	E3 Vergleichstherapie
[573]	2009-014563-39	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E3 Vergleichstherapie
[574]	2010-020229-42	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020229-42	E2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[575]	2010-024011-14	An open label two-stage study of orally administered BKM120 in patients with metastatic non-small cell lung cancer with activated PI3K pathway. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024011-14	E3 Vergleichstherapie
[576]	2011-000634-11	A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK1120212 Compared with Docetaxel in 2 nd Line Subjects with Targeted Mutations (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1) i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000634-11	E3 Vergleichstherapie
[577]	2012-001050-25	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001050-25	E6 keine Ergebnisse verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[578]	2012-001440-22	A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22	E5 Studientyp
[579]	2012-001896-35	A randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel in patients with advanced squamous cell non-small cell lung cancer who failed first line platinum based doublet chemotherapy stratified by.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001896-35	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[580]	2012-004391-19	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[581]	2013-004371-12	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004371-12	E2 Intervention
[582]	2014-004095-31	A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31	E3 Vergleichstherapie
PharmNetBund			

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[583]	3-1287	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 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed on at Least One Prior Systemic Therapy - 2013-004371-12 - 213001. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E2 Intervention
[584]	2009-012595-27	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 (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[585]	2012-001896-35	A randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel in patients with advanced squamous cell non-small cell lung cancer who failed first line platinum based doublet chemotherapy stratified by VeriStrat Good vs VeriStrat Poor. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E6 keine Ergebnisse verfügbar
[586]	2014-004095-31	A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platinum failure (ModuLung) - Eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase II Studie zur kombinierten biomodulatorischen Behandlung mit metronom verabreichtem niedrig-dosiertem Treosulfan, Pioglitazon und Clarithromycin versus Nivolumab oder Docetaxel plus Nintedanib bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom bzw. einem Adenokarzinom der Lunge, nach Versagen einer platinhaltigen Therapie (ModuLung). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E3 Vergleichstherapie

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LUX-Lung 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Afatinib verglichen mit Erlotinib als Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, welche vorab eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben. Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung des unabhängig beurteilten PFS.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, offene, parallele, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Globale Protokolländerung 1 (24. Oktober 2012):</u></p> <p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 2: Patienten, für die vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie geplant waren, die aber aufgrund von Toxizität nach mindestens zwei Zyklen nur die Platinkomponente abbrechen, dürfen an der Studie teilnehmen (Krankheitsprogression durfte nicht der Grund für den Therapieabbruch sein) • Ausschlusskriterium 21 wurde aufgenommen für den Abgleich des Wortlauts in Abschnitt 3.3.1 im Studienprotokoll, der besagt, dass die Patienten eine Krankheitsprogression nach Beendigung der Erstlinien-Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen des Wortlauts bzgl. der Verblindung, um deutlich zu machen, dass die Entblindung des Studienteams beim ersten Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkt erfolgt; beim ursprünglichen Wortlaut blieb das Studienteam so lange verblindet wie möglich • Bestimmte Medikamente wurden aus der Liste der potenten Inhibitoren und Induktoren des P-gp im Anhang 10.5 des Protokolls hinzugefügt bzw. entfernt, um aktuelle Informationen bereitzustellen und eine Erklärung abzugeben bzgl. der Notwendigkeit, nicht aufgenommene Medikamente zu prüfen <p><u>Lokale Protokolländerung (8. November 2012):</u> Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die an einer Diarrhö-Substudie teilnehmen, erhielten ein Tagebuch für die tägliche, schriftliche Dokumentation der Diarrhö sowie der Resultate der empfohlenen Strategien für den Umgang mit Diarrhö <p><u>Änderung des statistischen Analyseplans:</u> Für eine bessere Interpretierbarkeit wurde die Charakterisierung der Messung der Tumorschrumpfung geändert, zu der maximalen Abnahme der Summe der Durchmesser der Zielläsion (d. h. die minimale Summe der Durchmesser der Zielläsion nach Randomisierung minus Baseline)</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit Diagnose eines lokal fortgeschrittenen NSCLC mit Plattenepithelhistologie, einschließlich gemischter Histologie, nach Bewertung des Prüfarztes 2. Patienten, die bereits mindestens vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie als Erstlinien-Therapie (mit/ohne zusätzliche [nicht gegen den EGFR gerichtete])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zielgerichtete Wirkstoffe) gegen NSCLC im Stadium IIIB oder IV erhalten haben</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten/neo-adjuvanten/kurativ-intendierten Chemotherapie/Radiochemotherapie einen Rückfall erlitten haben (Hinweis: Diese Patienten müssen dennoch das Äquivalent von vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten haben) oder b. Patienten, für die vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie geplant waren, die aber aufgrund von Toxizität nach mindestens zwei Zyklen nur die Platinkomponente abbrechen. (Krankheitsprogression durfte nicht der Grund für den Therapieabbruch sein) <ol style="list-style-type: none"> 3. Eignung für den Erhalt einer Zweitlinien-Therapie, nach Bewertung des Prüfarztes. Patienten, die eine nicht-EGFR basierte Therapie als Erhaltungstherapie erhalten hatten, waren zulässig. 4. Messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 5. ECOG-PS 0 oder 1 6. Verfügbares Tumorgewebe für Korrelationsstudien; archiviertes Tumorgewebe war akzeptabel 7. Adäquate Organfunktionen, definiert durch alle folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. LVEF >50% oder innerhalb des Normbereichs b. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) >1.500/mm³ (unter besonderen Umständen wie z. B. einer benignen zyklischen Neutropenie war eine ANC >1.000/mm³ möglich, beurteilt durch den Prüfarzt und in Absprache mit dem Sponsor) c. Thrombozytenzahl >75.000/mm³ d. Berechnete Kreatinin Clearance >45 ml/min e. Gesamtbilirubin <1,5-fache des ULN; für Patienten mit dem Gilbert-Syndrom musste das Gesamtbilirubin <4-fache ULN sein f. AST oder ALT <3-faches ULN; oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><5-faches ULN, wenn die erhöhten Transferase-Werte durch Lebermetastasen verursacht wurden</p> <p>8. Zum Studienbeginn müssen sich Patienten beim Vorliegen einer durch eine frühere Therapie bedingten Toxizität zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 erholt haben (ausgenommen sind eine stabile, sensorische Neuropathie \leqCTCAE-Grad 2 und Alopezie)</p> <p>9. Fähigkeit oral Medikamente einzunehmen, nach Bewertung des Prüfarztes</p> <p>10. Alter ≥ 18 Jahre</p> <p>11. Schriftliche Einverständniserklärung konform mit den ICH-GCP-Richtlinien</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Vorherige Therapie mit gegen den EGFR gerichteten kleinen Molekülen oder Antikörpern</p> <p>2. Chemotherapie mit kurativer Zielsetzung als einzige Behandlung für NSCLC Stadium IIIB, sofern kein Rückfall innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Behandlung auftrat und der Patient, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, das Äquivalent einer vier Zyklen andauernden platinbasierten Kombinationschemotherapie erhielt</p> <p>3. Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung, ausgenommen:</p> <p>a. Palliative Bestrahlung von Zielorganen mit Ausnahme des Thorax war erlaubt bis zu zwei Wochen vor der Randomisierung</p> <p>b. Einzeldosis einer palliativen Behandlung von symptomatischen Metastasen nach Absprache mit dem Sponsor vor der Studieneinschreibung</p> <p>4. Aktive Hirnmetastasen (stabil für <4 Wochen, symptomatisch oder leptomeningeale Erkrankung); eine Dexamethason Behandlung war erlaubt, falls eine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor der Randomisierung gegeben wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 5. Jede andere gegenwärtige oder innerhalb der letzten drei Jahren diagnostizierte maligne Erkrankung, außer Basalzellkarziom der Haut, Gebärmutterhalskarzinom <i>in situ</i>, Prostatakarzinom <i>in situ</i> 6. Bekannte, bereits bestehende ILD 7. Bedeutende oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Störungen mit Diarrhö als Hauptsymptom z. B. Morbus Crohn, Malabsorption oder CTCAE-Grad ≥ 2 Diarrhö jeglicher Ätiologie, beurteilt durch den Prüfarzt 8. Vorgeschichte oder aktuelle, klinisch relevante, kardiovaskuläre Anomalie wie unkontrollierte Hypertonie, Herzinsuffizienz NYHA-Klassifizierung 3, instabile Angina, schlecht kontrollierte Arrhythmie, beurteilt durch den Prüfarzt, Herzinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung 9. Jegliche andere begleitende, schwere Erkrankung oder Funktionsstörungen der Organe, die nach Bewertung des Prüfarztes entweder die Patientensicherheit oder die Evaluation der Sicherheit der Prüfsubstanz beeinträchtigen würde 10. Gebärfähige Frauen und Männer, die in der Lage sind ein Kind zu zeugen, welche nicht bereit sind abstinente zu sein oder geeignete Verhütungsmethoden zu verwenden (Zeitraum: vor Studienbeginn, während der Studiendauer und für mindestens zwei Monate nach Behandlungsende) 11. Schwangere oder stillende Patientinnen 12. Patienten, die nach Beurteilung des Prüfarztes nicht in der Lage sind die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen 13. Aktive Hepatitis-B-Infektion (vorhandene Hepatitis-B-DNA), aktive Hepatitis-C-Infektion (vorhandene Hepatitis-C-RNA) und/oder bekannte HIV -Infektion. 14. Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch nach Bewertung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes 15. Bedarf der Behandlung mit einer der unzulässigen Begleittherapien 16. Jegliche Kontraindikation für die Therapie mit Afatinib oder Erlotinib 17. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Erlotinib, Afatinib oder sonstigen Bestandteilen der Studienmedikation 18. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von vier Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation 19. Vorherige Teilnahme an einer Afatinib-Studie, selbst wenn keine Zuteilung in den Afatinib-Arm erfolgte 20. Gebrauch jeglicher Studienmedikation innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung (es sei denn die lokalen Richtlinien oder Produktinformationen verlangen einen längeren Zeitraum) 21. Patienten ohne Krankheitsprogression
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 195 Zentren in 23 Ländern (Asien, Europa, Nord- und Südamerika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Afatinib:</u> 40 mg einmal täglich oral, etwa zur selben Zeit mindestens eine Stunde vor dem Essen oder drei Stunden danach, in einem Zyklus von 28 Tagen (Dosisanpassung auf 20 mg, 30 mg und 50 mg möglich) <u>Erlotinib:</u> 150 mg einmal täglich oral, etwa zur selben Zeit mindestens eine Stunde vor dem Essen oder zwei Stunden danach, in einem Zyklus von 28 Tagen (Dosisanpassung auf 50 mg und 100 mg möglich)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Beurteilung der Wirksamkeit von Afatinib verglichen mit Erlotinib, mittels PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 unabhängig beurteilt. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ORR • DCR • Tumorschrumpfung • Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC (QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13) • HRQoL
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Änderung des statistischen Analyseplans:</u> Für eine bessere Interpretierbarkeit wurde die Charakterisierung der Messung der Tumorschrumpfung zur maximalen Abnahme der Summe der Durchmesser der Zielläsion geändert (d. h. die minimale Summe der Durchmesser der Zielläsion nach Randomisierung minus Baseline)</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geschätzt, dass 372 PFS Ereignisse benötigt werden, um eine Power von 90% für den Log-Rank-Test zu erreichen, angenommen das HR von Afatinib relativ zu Erlotinib ist 0,714 (entsprechende mediane Zeiten bis zum Eintreten des Ereignisses von 14 Wochen und zehn Wochen), mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.</p> <p>Für das OS werden 632 Ereignisse benötigt, um eine Power von 80% für den Log-Rank-Test zu erreichen, angenommen das HR von Afatinib relativ zu Erlotinib ist 0,80 (entsprechende mediane Zeiten von 8,75 Monaten und 7 Monaten), mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Interimanalyse zur Futility durchgeführt nachdem bei 130 der ersten 176 randomisierten Patienten eine Krankheitsprogression oder der Tod eintrat. Die Analyse wurde unabhängig für das DMC durchgeführt. Auf der Grundlage der Analyse wurde entschieden, ob die Studie (1) vollständig wie geplant durchgeführt wird und 800 Patienten randomisiert werden, (2) teilweise durchgeführt wird und 500 Patienten teilnehmen, die für die Analyse des primären Endpunkts benötigt werden oder (3) die Studie vorzeitig abgebrochen wird aufgrund von Futility, Sicherheitsbedenken oder extremer Wirksamkeit.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mithilfe eines IXRS zu Afatinib und Erlotinib im Verhältnis 1:1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zugeteilt. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> Ethnie (ostasiatisch/Andere)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	erfolgte zentral durch das IXRS. Direkt an der Studie beteiligte Personen hatten keinen Zugang zum Randomisierungsplan bis zum Datenbankschluss.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	BI stellte die computergenerierte Randomisierungsliste zur Verfügung, welche von einem unabhängigen Statistiker verifiziert wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch IXRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein (offene Studie) b) nein (offene Studie) c) ja (obwohl die Studie offen war, wurde die radiologische Untersuchung unabhängig beurteilt und die Datenbank blieb bis zum Datenschnitt für den primären Endpunkt verblindet, mit Ausnahme einer entblindeten Datenbank für ein unabhängiges DMC)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um eine offene Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen <u>Randomised Set:</u> Das Randomised Set umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Studienbehandlung erhalten haben. Die Gruppenzuteilung in der Analyse erfolgte nach der durch Randomisierung zugeteilten Therapie (ITT). Diese Analysepopulation wird für demographische Daten, Baseline-Charakteristika und die primären Wirksamkeitsanalysen verwendet. <u>Treated Set:</u> Das Treated Set umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben. Die Zuteilung erfolgte nach der tatsächlich erhaltenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie. Diese Analysepopulation wird für die Sicherheitsanalyse verwendet.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von Afatinib verglichen mit Erlotinib, mittels PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für das PFS wurde das HR und ein zweiseitiges 95%-KI mit einem durch Ethnie stratifizierten Cox-PH Model berechnet • Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung von Ethnie als Stratifikationsfaktor • Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Parameterschätzer und 95%-KI basierend auf Kaplan-Meier Methode • Kaplan-Meier Kurven für die Behandlungsgruppen <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Falls der Behandlungsunterschied hinsichtlich des PFS statistisch signifikant war, wurde durch eine hierarchische Teststrategie das volle Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ auch für das OS sichergestellt. Die Analyse des OS erfolgte zu zwei Zeitpunkten. <ul style="list-style-type: none"> ○ Für das OS wurde das HR und ein zweiseitiges 95%-KI mit einem durch Ethnie stratifizierten Cox-PH Model berechnet ○ Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung von Ethnie als Stratifikationsfaktor ○ Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Parameterschätzer und 95%-KI basierend auf Kaplan-Meier Methode ○ Kaplan-Meier Kurven für die Behandlungsgruppen • ORR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • DCR • Tumorschrumpfung • Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 • HRQoL, gemessen anhand der HRQoL-Skalen aus dem Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie anhand des EQ-5D sowie der EQ-VAS <p>Sicherheitsanalyse <u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequenz und Schwere von UE • Diarrhö • Hautreaktionen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethnie (ostasiatisch vs. Andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Bestes Therapieansprechen nach Erstlinien-Therapie (CR/PR -vs. SD) • Zeitraum zwischen vorheriger Chemotherapie und Unterschreiben der Einverständniserklärung (<16 Wochen vs. >16 Wochen) • Histologie (Plattenepithel vs. gemischte Histologie) • Rauchverhalten (nie, <15 Packungen pro Jahr und aufgehört >1 Jahr vor der Diagnose, andere aktuelle oder Ex-Raucher) • ECOG-PS zur Baseline (0 vs. 1) • Alter zur Baseline (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Baseline Summe der Zielläsionen • Erhaltungstherapie (ja vs. nein) <p>Für die Subgruppenanalysen wurde ein nicht-stratifiziertes Cox-PH Model berechnet, ein entsprechender Log-Rank Test, Kaplan-Meier Kurven für jede Subgruppe, mögliche Interaktionen zwischen den Subgruppen und der Behandlung wurden untersucht und ein Forest Plot wurde dargestellt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Primärer Endpunkt PFS: Datenschnitt am 07. Oktober 2013/Sekundärer Endpunkt OS:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Datenschnitt am 02. März 2015: <u>Afatinib:</u> a) 335/398 b) 329/392 c) 335/398 <u>Erlotinib:</u> a) 334/397 b) 332/395 c) 334/397
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Afatinib:</u> Sechs Patienten wurden randomisiert, aber nicht im Treated-Set berücksichtigt; Grund: nicht behandelt <u>Erlotinib:</u> Zwei Patienten wurden randomisiert, aber nicht im Treated-Set berücksichtigt; Grund: nicht behandelt
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 30. März 2012 <u>Primäranalyse PFS</u> Datenschnitt: 07. Oktober 2013 Bericht: 08. September 2014 <u>Primäranalyse OS:</u> Datenschnitt: 02. März 2015 Bericht: 26. Mai 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen
a: nach CONSORT 2010.		
ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl); AST: Aspartat-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DMC: Data Monitoring Committee; DNA: Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GCP: Good Clinical Practice; HIV: Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus); HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ICH: International Conference on Harmonisation; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); ITT: Intention-to-Treat; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); NYHA: New York Heart Association; ORR: Overall Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PH: Proportional Hazard; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RNA: Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal;	

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

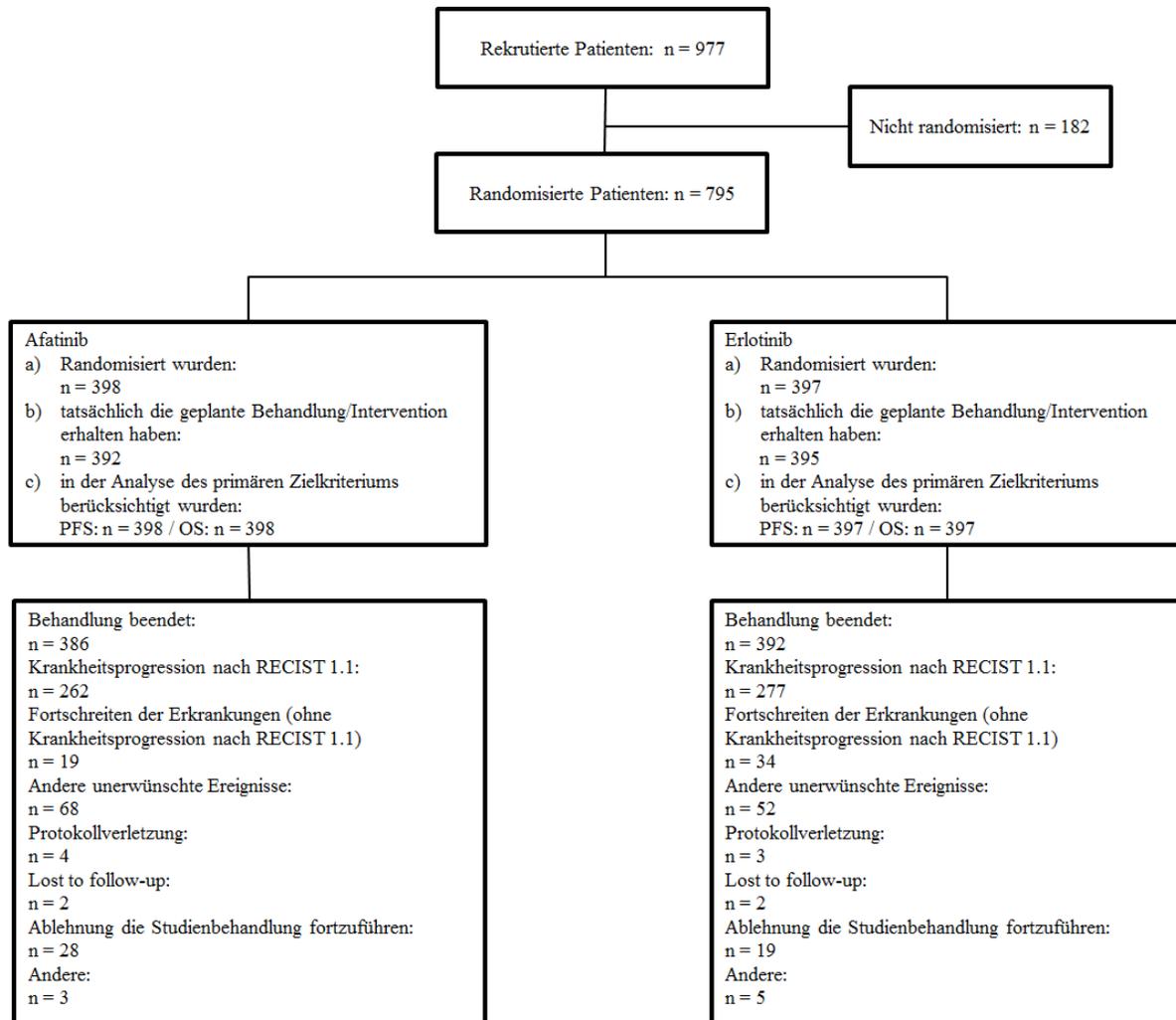


Abbildung 4-8: Patientenfluss in der LUX-Lung 8 Studie (OS-Datenschnitt)

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TAILOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit von Erlotinib und Docetaxel bei Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Wildtyp, nach Versagen einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie. Primärziel ist die Untersuchung des OS.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, italienische, randomisierte, kontrollierte, offene-Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht bekannt
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC (kann von der initialen Diagnose des NSCLC oder nachfolgender Biopsie sein). Es können nur Patienten mit verfügbaren Gewebeproben in die Studie eingeschlossen werden Abwesenheit von EGFR-Mutationen in den Exons 19 oder 21 (Randomisierung) Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC, nicht geeignet für eine kurative Operation oder Radiotherapie Eine vorangegangene platinbasierte und taxanfreie Therapie in adäquater Dosierung. Der Zusatz von gegen den EGFR gerichteten Wirkstoffen ist nicht erlaubt, andere (z. B. Bevacizumab, Ixabepilon etc.) hingegen schon. Patienten, die sich anfänglich noch in einem frühen Stadium der Krankheit befanden, welche aber darauffolgend weiter voranschritt oder wiederkehrte, sind geeignet sofern sie die volle Dosis einer platinbasierten taxanfreien, adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie oder eine Platintherapie als Teil einer Radiochemotherapie erhalten haben. Für die Studie ungeeignet sind all jene Patienten, die Platin nur in einer radiosensibilisierenden Dosierung erhalten haben (eine vorangegangene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Operation und/oder eine lokale Bestrahlung sind zulässig)</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Messbare Erkrankung gemäß RECIST innerhalb einer Läsion, die zuvor nicht bestrahlt wurde, oder nicht messbare Erkrankung 7. ECOG-PS 0-2 8. ANC größer als $1,5 \times 10^9/L$ und Blutplättchen mehr als $100 \times 10^9/L$ 9. Bilirubinspiegel entweder normal oder $<1,5$-fache des ULN 10. AST und ALT $<2,5 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$ beim Vorhandensein von Lebermetastasen) 11. Serumkreatinin $<1,5 \times ULN$ 12. Wirksame Verhütung bei sowohl männlichen wie auch weiblichen Patienten, sofern das Risiko einer Empfängnis besteht 13. Genesung von jeder akuten Toxizität vorangegangener Therapien 14. Vorhandensein einer unterschriebenen Einverständniserklärung zur Analyse von biologischen Markern (Registrierung) 15. Vorhandensein einer unterschriebenen Einverständniserklärung, um am randomisierten Teil der Studie teilnehmen zu können (Randomisierung) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangene Therapie mit einem experimentellen Wirkstoff dessen primärer Wirkmechanismus die Inhibierung des EGFR oder eine seiner assoziierten Tyrosinkinase ist 2. Vorangegangene Chemotherapie mit Taxanen 3. Neu diagnostizierte Metastasen im ZNS, die noch nicht mittels einer Operation und/oder einer Bestrahlung behandelt wurden. Patienten mit zuvor diagnostizierten und behandelten ZNS Metastasen oder Kompression des Rückenmarks können in Betracht gezogen werden, falls ihre Erkrankung nachgewiesenermaßen klinisch stabil ist (keine [ausschleichende] Steroid-Therapie seit mindestens 28 Tagen) 4. Weniger als 14 Tage seit der Beendigung einer vorangegangenen Strahlentherapie oder dem Bestehen einer durch die Radiotherapie verursachten Toxizität 5. Jegliche unbeseitigte chronische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Toxizität einer vorangegangenen Antikrebstherapie, die nach Bewertung des Prüfarztes einen Einschluss des Patienten in die Studie verhindert</p> <p>6. Bekannte schwere Hypersensibilität gegenüber Erlotinib oder jeglicher seiner Trägerstoffe</p> <p>7. Bekannte Hypersensibilität gegenüber Docetaxel, Polysorbat 80 oder anderen mit Polysorbat 80 formulierten Medikamenten oder jeglicher Trägerstoffe von Docetaxel</p> <p>8. Andere koexistierende bösartige Tumore oder bösartige Tumore, die innerhalb der letzten fünf Jahre diagnostiziert wurden, mit Ausnahme von Basalzellkarzinom oder einem <i>in situ</i> Zervixkarzinom</p> <p>9. Unfähigkeit der oralen Aufnahme von Tabletten</p> <p>10. Jeglicher Nachweis einer aktiven ILD (Patienten mit chronischen, stabilen, radiographischen Veränderungen, die asymptomatisch sind, oder Patienten mit unkompliziert fortschreitender Lymphangiosis carcinomatosa müssen ausgeschlossen werden)</p> <p>11. Nach Beurteilung durch den Prüfarzt: jeder Nachweis einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung (z. B. instabile oder unkompenzierte Erkrankung der Atemwege, des Herzens, der Leber oder der Niere)</p> <p>12. Nach Beurteilung durch den Prüfarzt: jede entzündliche Veränderung auf der Augenoberfläche</p> <p>13. Nachweis jeglicher signifikanter klinischer Störung oder Laborbefunde, die es dem Patienten unmöglich machen an der Studie teilzunehmen</p> <p>14. Schwangerschaft</p> <p>15. Stillen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die multizentrische Studie wurde an 52 Krankenhäusern in Italien durchgeführt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Zweitlinien-Therapie:</u></p> <p>Patienten mit EGFR 19-21 Mutationen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib 150 mg/Tag oral bis zum Fortschreiten der Erkrankung <p>Patienten ohne EGFR 19-21 Mutationen werden randomisiert und erhalten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib 150 mg/Tag oral <u>oder</u> • Docetaxel 75 mg/m² intravenös am Tag 1 eines 21 Tage Zyklus (3-wöchiges Schema) oder 35 mg/m² am Tag 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus (wöchentliches Schema) <p>bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten</p> <p><u>Drittlinien-Therapie:</u> Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung, erhalten die Patienten, nach dem Ermessen des Prüfarztes, eine standardisierte Drittlinien-Therapie. Diese besteht entweder aus Pemetrexed 500 mg/m² an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus, ergänzt durch Folsäure und Vitamin B12, oder Gemcitabin (1000 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 eines 28 Tage Zyklus) oder Vinorelbin (30 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 eines 28 Tage Zyklus), abhängig von der vorangegangenen Erstlinien-Therapie. Die Behandlung wird fortgeführt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärziel:</u> Vergleich der Wirksamkeit bezüglich des OS von Erlotinib gegenüber Docetaxel als Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutationen in den Exons 19 oder 21</p> <p><u>Sekundärziele:</u> Vergleich der Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • HRQoL (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13) <p>Evaluation der Toxizität, gestaffelt nach den CTCAE (Version 3.0) und des Sicherheitsprofils bezüglich der Häufigkeit und der Art der schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen jedes Behandlungsarms.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Studie war anfangs zur Bewertung der verschiedenen Effekte von Erlotinib und Docetaxel bezüglich ausgewählter Biomarker vorgesehen (EGFR-Amplifizierung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Proteinexpression und KRAS-Mutationen). Während der ersten geplanten Interimanalyse führte das DMC eine geplante verblindete Wirksamkeitsanalyse durch, welche andeutete, dass diese keinen Effekt hatten. Daraufhin empfahl das Komitee, das Primärziel zu einem Vergleich der Wirksamkeit zwischen den beiden Gruppen zu ändern. Deshalb wurde das Protokoll im Mai 2011 geändert. Die Stichprobengröße wurde von zwei unabhängigen Statistikern neu berechnet. Die Studie besaß immer noch die gewünschte Power, um einen Unterschied im Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen. Sie verlor lediglich die Power, die Interaktion zwischen Behandlungen und Biomarkern zu überprüfen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um die Hypothese Docetaxel reduziert die Mortalität um 33% (HR: 0,67) mit einer Power von 0,8 zum Signifikanzniveau von 5% zu testen, wurde berechnet, dass (unter Einbeziehung von Follow-Up) 199 OS-Ereignisse und 220 Patienten benötigt würden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Jahre nach Beginn der Studie und anschließend jährlich wurden Interimanalysen durchgeführt. Es wurden keine formalen Regeln zur Beendigung angewendet, sofern nicht anders vom DMC vorgeschlagen. Des Weiteren wurden die Schätzungen der Stichprobenberechnungen verifiziert und wenn nötig wurde eine angemessene Stichprobengröße neu berechnet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine angepasste, webbasierte Datenbank zur Registrierung, Randomisierung, für das Monitoring, zur lokalen Dateneingabe und zum zentralen Datenmanagement wurde eingerichtet. Das Zuteilungsverhältnis war 1:1 mithilfe eines Minimierungs-Algorithmus.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung erfolgte nach Zentrum, Stadium, Art der Erstlinienchemotherapie und ECOG-PS.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nein (offene Studie)</p> <p>b) Nein (offene Studie), waren nicht verblindet gegenüber Behandlungszuteilung</p> <p>c) Ja, verblindet gegenüber Behandlungszuteilung; keine Angaben zur Art der Verblindung</p> <p>Zusätzlich Prüfärzte, die die Tumorgenotypisierung vornahmen waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalyse:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit bezüglich des OS und PFS von Erlotinib vs. Docetaxel. Das OS wurde definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>PFS wurde definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie bis zum Zeitpunkt des ersten Fortschreitens, des zweiten Primärmalignoms oder des Todes unabhängig von der Ursache.</p> <p>Für die Wirksamkeitsanalysen wurden alle randomisierten Patienten ohne schwere Protokollverletzungen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse mit eingeschlossen (ITT).</p> <p>CONSORT Regeln wurden zur Beschreibung des „study flow“ und von Protokollabweichungen angewandt.</p> <p>Alle „time-to-event“ Kurven wurden mittels Kaplan-Meier Methode dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden anhand eines Multivariaten Cox Modells, welches die Stratifikationsvariablen und die klinischen/biologischen Eigenschaften als Kovariablen einschloss, sowie Log-Rank Test analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse wurden als HR mit 95%-KI präsentiert.</p> <p>ORR:</p> <p>Ansprechraten in den beiden Therapiearmen wurden mit 95%-KI beschrieben und mit einem Chi-Quadrat Test aus einer 2x2 Kontingenztabelle (Patienten mit Ansprechen/Patienten ohne Ansprechen xBehandlungsarme) verglichen.</p> <p>Sicherheitsanalyse:</p> <p>Für jeden Patienten und für jede Art der Toxizität, wurde der schlimmste erlittene Grad für die Analyse herangezogen.</p> <p>Zwei statistische Analysen wurden zum Vergleich der Toxizität in den beiden Armen durchgeführt:</p> <p>Erstes Set:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei jedem Patienten wurde die gesamte Bandbreite der Toxizität (alle Schweregrade) berücksichtigt • Die Analyse wurde mit einem linearen Rangtest durchgeführt <p>Zweites Set:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxizität wurde als schwerwiegend (größtenteils beinhaltet dies \geqGrad 3) und nicht schwerwiegend (größtenteils beinhaltet dies \leqGrad 2) definiert • Die Analyse wurde mit einem exakten Test nach Fisher durchgeführt <p>HRQoL:</p> <p>Es wurde ein exakter linearer Rangtest durchgeführt, um zu testen, ob die beiden Studienarme der gleichen multinominalen Verteilung der Antwortkategorien der HRQoL unterlagen.</p> <p>Aufgrund der natürlichen Ordnung der Antwortkategorien (improved, stable, oder worsened), wurde eine logistische Regression, die die Behandlungsarme und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beinhaltet, durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen zu OS und PFS wurden in folgenden Gruppen durchgeführt: ECOG-PS Histologie Geschlecht Rauchverhalten KRAS-Status Bestes Ansprechen auf Erstlinien-Therapie
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 110 (Docetaxel); 112 (Erlotinib) b) 104 (Docetaxel); 107 (Erlotinib) c) 110 (Docetaxel); 109 (Erlotinib), (davon Tumorhistologie Plattenepithelkarzinom: 23 (Docetaxel); 31 (Erlotinib)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Docetaxel: 6 Patienten wurden nach der Randomisierung nicht behandelt: <ul style="list-style-type: none"> • ärztliche Entscheidung: 2 • UE: 1 • Patient hat zurückgezogen: 1 • Progression: 1 • Tod: 1 Erlotinib: 5 Patienten wurden nach der Randomisierung nicht behandelt: 3 Patienten waren nicht geeignet (keine Angabe von Gründen; wurden auch in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt). <ul style="list-style-type: none"> • Tod: 1 • lost to follow-up: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde fortgeführt bis 199 OS-Ereignisse eingetreten waren. Der Zeitraum für die Aufnahme von Patienten wurde auf ungefähr 48 Monate veranschlagt. Das Maximum der geschätzten Studiendauer war ungefähr 62 Monate Die Registrierung fand vom 12 Oktober 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis zum 13. März 2012 statt. Am 31. Januar 2013 wurde ein Datenschnitt für die Analyse vollzogen. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sollte eine Nachuntersuchung bezüglich verzögerter Toxizität durchgeführt werden. Ein Post-Therapy-Follow-up wurde alle drei Monate durchgeführt solange der Patient lebte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie abgeschlossen

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl); AST: Aspartat-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Overall Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); ZNS: Zentrales Nervensystem

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

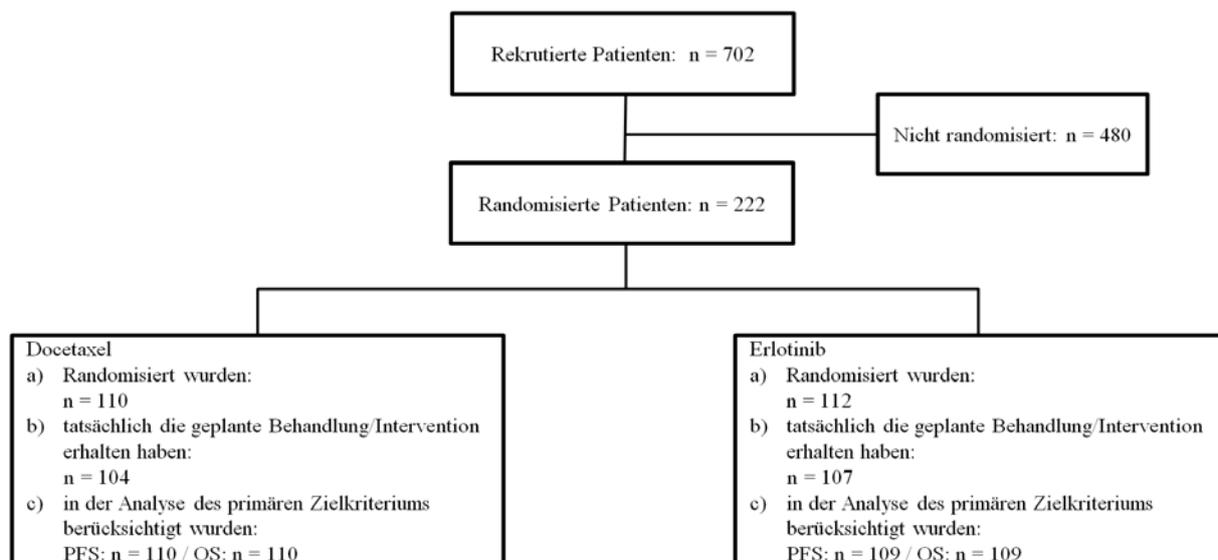


Abbildung 4-9: Patientenfluss in der TAILOR Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die LUX-Lung 8 Studie

Studie: LUX-Lung 8**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Clinical Trial Protocol 1200.125</u> 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-based chemotherapy. 2011	LUX-Lung 8: Studienprotokoll
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Clinical Trial Protocol (Revision 1) 1200.125</u> 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-based chemotherapy. 2012	LUX-Lung 8: Studienprotokoll (Revision 1) und Amendment 1
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Trial Statistical Analysis Plan 1200.125</u> 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-based chemotherapy. 2012	LUX-Lung 8: Statistischer Analyseplan
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Clinical Trial Report 1200.125 (Primary Analysis):</u> 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-based chemotherapy. 2014	LUX-Lung 8: Studienbericht (CTR) PFS-Datenschnitt
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Clinical Trial Report 1200.125 (OS Analysis):</u> 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-based chemotherapy. 2015	LUX-Lung 8: Studienbericht (CTR) OS-Datenschnitt

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Health Economic Report 1200.125.</u> 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-based chemotherapy. 2016	LUX-Lung 8: Health Economic Report
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. <u>Weitere Analysen (LUX-Lung 8).</u> 2015	LUX-Lung 8: Weitere Analysen

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:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, da UE je nach Behandlungsarm unterschiedlich behandelt werden mussten. Verzerrungen wurden indes vermieden durch zentrale Randomisierung, unabhängige radiologische Untersuchungen, Überprüfung und Verblindung des Studienteams durch Dummy-Behandlungsgruppen

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, da UE je nach Behandlungsarm unterschiedlich behandelt werden mussten. -. Verzerrungen wurden indes vermieden durch zentrale Randomisierung, unabhängige radiologische Untersuchungen Überprüfung und Verblindung des Studienteams durch Dummy-Behandlungsgruppen

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenzen erfolgte computergestützt (IXRS). Es wurde eine computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe vorgenommen. Die Studie ist als offen anzusehen. Die Feststellung des PFS und ORR erfolgte verblindet. Die Gruppenzuteilung war bis zum Schließen der Datenbank verdeckt. Die fehlende Verblindung der Patienten und der Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen, die aber nicht auf ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie als Ganzes schließen lassen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der objektiven Feststellbarkeit des Endpunkts OS ist jedoch von keiner Verzerrung auszugehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Verzerrung aufgrund von Effekten von Folgetherapien nach Progression oder Therapieabbruch sind ebenso nicht zu erwarten.

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Um einer möglichen Verzerrung vorzubeugen, wurde die radiologische Bewertung der Tumorprogression unabhängig (IRR) durchgeführt. Die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren somit hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten verblindet. Für den primären Endpunkt der Studie, das unabhängig beurteilte PFS, konnte so trotz des offenen Studiendesigns ein unverzerrter Vergleich der Behandlungsarme sichergestellt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Um einer möglichen Verzerrung vorzubeugen, wurde die radiologische Bewertung der Tumorprogression unabhängig (IRR) durchgeführt. Die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren somit hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht, und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: ORR

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die ORR wurde durch eine IRR nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 festgestellt, d. h. die Endpunkterheber waren bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die ORR wurde durch eine IRR nach den RECIST-Kriterien 1.1 festgestellt, d. h. die Endpunkterheber waren bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt und entsprechend der Zuordnung gemäß Randomisierung analysiert. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: DCR**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die DCR wurde durch eine IRR festgestellt, d. h. die Endpunkterheber waren bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der DCR waren ebenso wie beim ORR bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt und entsprechend der randomisiert zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Fehlens einer Verblindung wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Endpunkt: HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde der Fragebogen vor dem Arztbesuch ausgefüllt. Dennoch ist aufgrund der unverblindeten Erhebung von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: HRQoL anhand des EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde der Fragebogen vor dem Arztbesuch ausgefüllt. Dennoch ist aufgrund der unverblindeten Erhebung von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: UE (SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Fehlens einer Verblindung wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die TAILOR Studie

Studie: TAILOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Garassino, M. C., Martelli, O., Brogini, M., et al. 2013. 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. <i>The Lancet Oncology</i> , 14 (10), 981-988.	TAILOR: Publikation einschließlich Appendix

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:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich aufgrund des unterschiedlichen Verabreichungswegs der Interventionen (Erlotinib wird oral, Docetaxel intravnös verabreicht) um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich aufgrund des unterschiedlichen Verabreichungswegs der Interventionen (Erlotinib wird oral, Docetaxel intravnös verabreicht) um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenzen erfolgte computergestützt. Es wurde eine computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe vorgenommen. Die Studie ist als offen anzusehen. Die fehlende Verblindung der Patienten und der Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen, die aber nicht auf ein hohes Verzerrungspotenzial der Studien als Ganzes schließen lassen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: OS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der objektiven Feststellbarkeit des Endpunkts OS ist jedoch von keiner Verzerrung auszugehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Nicht bewertbar, da für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie keine Informationen über sonstige (endpunktspezifische) Aspekte vorliegen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunkts OS in der TAILOR Studie wird als nicht bewertbar eingestuft, da für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie keine Informationen über potentiell verzerrende Aspekte vorliegen.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

Nicht bewertbar, da für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie keine Informationen über sonstige (endpunktspezifische) Aspekte vorliegen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunkts PFS in der TAILOR Studie wird als nicht bewertbar eingestuft, da für die Teilpopulation der Patienten mit Plattenepithelhistologie keine Informationen über potentiell verzerrende Aspekte vorliegen.
