

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	33
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	33
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	54
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	65
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	122

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	161
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	166
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	166
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	166
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	166
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	167
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	170
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	171
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	173
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	173
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	173
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	173
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	174
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	175
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	175
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	176
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	179
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	180
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	180
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	180
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	180
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	181
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	182
4.7	Referenzliste.....	183
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>187</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>191</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>195</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>196</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>207</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>222</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
Tabelle 4-2: Übersicht der durchgeführten Analysen in der Studie KEYNOTE 010 .....	40
Tabelle 4-3: Übersicht Subgruppenanalysen.....	43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	67
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik.....	72
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Woche 12).....	75
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR) .....	79

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Munster für das Fehlen von Werten).....	82
Tabelle 4-22: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12.....	85
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 12.....	86
Tabelle 4-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12.....	90
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12.....	91
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	95
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (MNAR, Woche 12).....	99
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	100
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR).....	101
Tabelle 4-32: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 12.....	102
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 12.....	103
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse.....	107
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121

Tabelle 4-41: Übersicht Subgruppenanalysen- Studie KEYNOTE 010 .....	123
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung .....	126
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen.....	127
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen .....	128
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe.....	129
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit.....	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust.....	131
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung.....	132
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö .....	133
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten .....	134
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe .....	135
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust) .....	136
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter) .....	137
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere) .....	138
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Husten .....	139
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe.....	140
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen.....	141
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dysphagie .....	142
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie .....	143
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Alopezie.....	144

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus/LQ .....	146
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion .....	147
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion.....	148
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion.....	149
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion .....	150
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion.....	151
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) EQ-5D VAS .....	152
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D VAS .....	153
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-74: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010.....	162
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	167
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	167
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	168
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	169
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	171
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	172
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	174

Tabelle 4-84: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Docetaxel.....	177
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	180
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 010 .....	208
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 010.....	223

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 010.....	69
Abbildung 3: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen der Studie KEYNOTE 010 .....	76
Abbildung 4: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie der Studie KEYNOTE 010 .....	77
Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-LC13 Alopezie der Studie KEYNOTE 010 .....	77
Abbildung 6: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 010.....	111
Abbildung 7: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 010 .....	111
Abbildung 8: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 010 .....	112
Abbildung 9: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 010 .....	112
Abbildung 10: Flow-Chart für die KEYNOTE 010 Studie.....	221

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Events of Special Interest
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
AST	Aspartataminotransferase
BSC	Best-Supportive-Care
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
eEORTC QLQ	Electronic European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
eEQ-5D	Electronic EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	Europäische Union-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	Immune-related Response Criteria
ITT	Intention to Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LQ	Lebensqualität
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MNAR	Missing not at Random
MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic resonance imaging)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
ORR	Gesamtansprechrage (Overall response rate)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
Q2W/Q3W	Alle zwei Wochen/alle drei Wochen
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RANKL	Receptor Activator of NF-κB
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RPSFTM	Rank-Preserving Structural Failure Time Model
SA	Sensitivitätsanalyse
SBRT	Stereotaktische Strahlentherapie
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFRT	Weitfeld-Strahlentherapie (Wide-Field Radiation Therapy)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ umfasst zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, sowie
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

Die gewählte zVT bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist Docetaxel; bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, Best-Supportive-Care (BSC).

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) (1).

##### Datenquellen

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter, kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, basiert auf den Ergebnissen von zwei der drei Studienarmen der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II/III-Zulassungsstudie KEYNOTE 010.

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, untersucht.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Die empfohlene Dosierung von Pembrolizumab beträgt

2 mg/kg Körpergewicht (KG) alle drei Wochen, intravenös verabreicht (2). Die zVT bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist Docetaxel, das alle drei Wochen intravenös verabreicht wird (75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) (3). Die Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist BSC.

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

Die Endpunkte stellen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte dar (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Es werden randomisierte kontrollierte Studien ohne Einschränkung der Studiendauer berücksichtigt (Tabelle 4-1).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

#### Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Für das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie“ wurde für die Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, eine Studie identifiziert (KEYNOTE 010). Diese offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II/III-Zulassungsstudie mit dem Evidenzgrad 1b untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab vs. Docetaxel (zVT). Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4A entnommen werden.

Tabelle 4A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>	344	172 (50,0)	10,4 [9,4;11,9]	343	193 (56,3)	8,5 [7,5;9,8]	0,71 [0,58;0,88]	0,002
<b>Krankheitssymptomatik</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Erschöpfung	331	179 (54,1)	12,1 [6,6;15,9]	293	146 (49,8)	12,0 [7,0;13,1]	0,96 [0,77;1,20]	0,741
Übelkeit und Erbrechen	331	106 (32,0)	42,1 [36,6;-]	293	84 (28,7)	Not reached [25,1;-]	0,96 [0,72;1,28]	0,791
Schmerzen	331	146 (44,1)	19,4 [13,9;27,1]	293	103 (35,2)	24,1 [18,9;32,3]	1,13 [0,87;1,45]	0,355
Dyspnoe	331	117 (35,3)	Not reached [24,1;-]	293	101 (34,5)	24,1 [18,1;30,4]	0,90 [0,69;1,17]	0,418
Schlaflosigkeit	331	111 (33,5)	Not reached [24,1;-]	293	80 (27,3)	30,4 [25,1;-]	1,09 [0,82;1,45]	0,559
Appetitverlust	331	131 (39,6)	27,1 [20,1;-]	293	85 (29,0)	37,7 [27,3;-]	1,22 [0,93;1,60]	0,157
Verstopfung	331	93 (28,1)	Not reached [36,6;-]	293	80 (27,3)	32,3 [24,7;-]	0,85 [0,63;1,15]	0,282
Diarrhö	331	69 (20,8)	56,4 [39,4;-]	293	66 (22,5)	41,3 [28,9;-]	0,74 [0,52;1,03]	0,076
Finanzielle Schwierigkeiten	331	76 (23,0)	Not reached [-;-]	293	60 (20,5)	Not reached [33,4;-]	0,93 [0,66;1,31]	0,684
<p>a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat Population</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>Not reached: Mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</p>								

(Fortsetzung)

Tabelle 4A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010 (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010		Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			
<b>Krankheitssymptomatik</b>									
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskala		<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c,d</sup></b>		
	N <sup>a</sup>			N <sup>a</sup>					
	Dyspnoe	331	165 (49,8)	12,4 [9,1;22,7]	291	136 (46,7)	12,6 [9,1;21,0]	0,96 [0,77;1,21]	0,733
	Schmerzen (Brust)	331	82 (24,8)	Not reached [37,1;-]	291	64 (22,0)	63,4 [35,0;63,4]	0,97 [0,69;1,34]	0,833
	Schmerzen (Arm/Schulter)	331	108 (32,6)	36,9 [24,6;-]	291	69 (23,7)	Not reached [32,3;-]	1,29 [0,95;1,75]	0,098
	Schmerzen (andere)	331	114 (34,4)	37,1 [26,3;-]	291	90 (30,9)	31,1 [24,1;-]	0,96 [0,72;1,26]	0,751
	Husten	331	112 (33,8)	42,3 [27,1;-]	291	89 (30,6)	31,1 [22,9;-]	1,00 [0,76;1,33]	0,975
Hämoptoe	331	41 (12,4)	Not reached [-;-]	291	31 (10,7)	Not reached [40,4;-]	0,99 [0,62;1,59]	0,977	
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptomsubskala		<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c,d</sup></b>		
	N <sup>a</sup>			N <sup>a</sup>					
	Mundschmerzen	331	74 (22,4)	50,0 [38,0;-]	291	92 (31,6)	52,9 [27,3;63,4]	0,53 [0,39;0,72]	<0,001
	Dysphagie	331	65 (19,6)	Not reached [50,0;-]	291	52 (17,9)	Not reached [32,3;-]	0,95 [0,66;1,37]	0,770
	Periphere Neuropathie	331	92 (27,8)	Not reached [37,7;-]	291	102 (35,1)	24,1 [20,1;27,1]	0,64 [0,49;0,86]	0,002
Alopezie	331	35 (10,6)	Not reached [46,0;-]	291	172 (59,1)	4,1 [3,4;6,1]	0,09 [0,06;0,13]	<0,001	
a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat Population									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire									

(Fortsetzung)

Tabelle 4A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010 (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	N <sup>a</sup>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	N <sup>a</sup>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c,d</sup></b>
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	331	148 (44,7)	20,3 [16,1;36,1]	293	116 (39,6)	20,4 [13,1;27,3]	1,00 [0,78;1,28]	0,993
Körperliche Funktion	331	131 (39,6)	37,7 [19,3;47,3]	293	108 (36,9)	24,1 [18,9;25,3]	0,93 [0,72;1,20]	0,584
Rollenfunktion	331	159 (48,0)	14,0 [9,9;24,6]	293	127 (43,3)	13,9 [12,1;24,0]	1,00 [0,79;1,27]	0,982
Emotionale Funktion	331	91 (27,5)	42,9 [36,6;69,6]	293	62 (21,2)	Not reached [-;-]	1,06 [0,76;1,46]	0,744
Kognitive Funktion	331	130 (39,3)	36,3 [18,1;-]	293	96 (32,8)	32,3 [24,0;40,4]	1,08 [0,83;1,40]	0,580
Soziale Funktion	331	132 (39,9)	36,6 [18,0;42,1]	293	106 (36,2)	27,1 [13,3;-]	0,96 [0,74;1,24]	0,762
<b>EQ-5D VAS</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	306	190 (62,1)	9,9 [6,3;15,0]	255	161 (63,1)	12,0 [9,1;13,1]	0,89 [0,72;1,10]	0,267
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	306	201 (65,7)	6,4 [6,1;10,9]	255	170 (66,7)	10,6 [7,6;12,3]	0,91 [0,74;1,11]	0,344
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignis	N <sup>a</sup>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	N <sup>a</sup>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c,d</sup></b>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	339	331 (97,6)	2,6 [2,0;3,0]	309	297 (96,1)	0,9 [0,7;1,0]	0,52 [0,44;0,61]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	339	115 (33,9)	68,6 [45,1;-]	309	107 (34,6)	Not reached [43,1;-]	0,83 [0,63;1,08]	0,164
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	339	158 (46,6)	31,1 [21,3;45,1]	309	173 (56,0)	10,3 [8,0;13,7]	0,54 [0,43;0,67]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	339	28 (8,3)	Not reached [-;-]	309	42 (13,6)	Not reached [-;-]	0,37 [0,22;0,62]	<0,001
<p>a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat Population</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>								

### ***Gesamtüberleben***

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio [HR]=0,71; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,58; 0,88]; p=0,002). Das entspricht einer Verringerung von 29 % des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm. Die mediane Überlebenszeit beträgt 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,5 Monate im Docetaxel-Arm. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (43,2 % vs. 34,6 %).

### ***Krankheitssymptomatik***

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel in den EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen Mundschmerzen (HR=0,53; 95 %-KI: [0,39; 0,72]; p<0,001), periphere Neuropathie (HR=0,64; 95 %-KI:[0,49; 0,86]; p=0,002) und Alopezie (HR=0,09; 95 %-KI: [0,06; 0,13]; p<0,001).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR=0,52; 95 %-KI: [0,44; 0,61]; p<0,001).
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3-5) (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67]; p<0,001).
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62]; p<0,001).

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

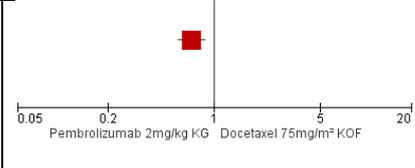
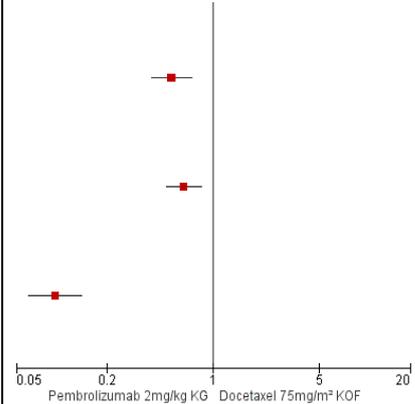
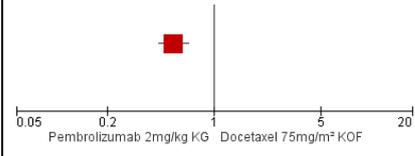
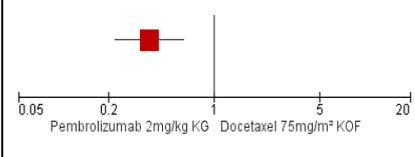
Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Für das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie“ wurde keine Studie bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, identifiziert.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wie in Tabelle 4B dargestellt, feststellen.

Tabelle 4B: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Docetaxel

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,71 [0,58; 0,88] p=0,002  Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 43,2 % vs. 34,6 %	erheblich		Hinweis
<b>Krankheitssymptomatik</b>				
EORTC-QLQ-C30	kein Zusatznutzen			
EORTC-QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Mundschmerzen: Hazard Ratio 0,53 [0,39;0,72] p<0,001  Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala periphere Neuropathie: Hazard Ratio 0,64 [0,49;0,86] p=0,002  Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Alopezie: Hazard Ratio 0,09 [0,06;0,13] p<0,001	beträchtlich		Anhaltspunkt
<b>Gesundheitsbezogen Lebensqualität</b>				
EORTC-QLQ-C30	kein Zusatznutzen			
EQ-5D VAS	kein Zusatznutzen			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b> (Behandlungsdauer: 3,5 Monate vs. 2,0 Monate)				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,54 [0,43;0,67] p<0,001  Anteil der Patienten mit Ereignis: 46,6 % vs. 56,0 %	erheblich bis beträchtlich		Anhaltspunkt
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Hazard Ratio 0,37 [0,22;0,62] p<0,001  Anteil der Patienten mit Ereignis: 8,3 % vs. 13,6 %			
KI: Konfidenzintervall; Am-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events				

**Gesamtüberleben**

- Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Docetaxel (HR=0,71; 95 %-KI: [0,58; 0,88]; p=0,002). Patienten unter Pembrolizumab leben im Median zwei Monate länger als Patienten unter

Docetaxel. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (43,2 % vs. 34,6 %).

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab vs. Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

### **Krankheitssymptomatik**

- In der Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mundschmerzen: HR=0,53, 95 %-KI: [0,39; 0,72], p<0,001; periphere Neuropathie: HR=0,64 95 %-KI: [0,49; 0,86], p=0,002; Alopezie HR=0,09, 95 %-KI: [0,06; 0,13]; p<0,001).
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist wegen der Rücklaufquote und der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten als hoch zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „spürbare Linderung der Erkrankung“ vor.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

### **Unerwünschte Ereignisse**

- Hinsichtlich Schwerer unerwünschter Ereignisse, CTCAE-Grad 3-5 (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67]; p<0,001) und Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62]; p<0,001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.
- Trotz einer längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Docetaxel (3,5 Monate vs. 2,0 Monate) traten weniger Ereignisse auf.
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen des Vorliegens einer möglichen informativen Zensierung als hoch zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ bzw. „eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ vor.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß (beträchtlich bis erheblich)** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu BSC (zVT) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie untersucht. Somit können für diese Patienten keine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden.

**Gesamtfazit**

Anhand der vorgelegten Analysen zeigen sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Krankheitssymptomatik sowie ein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Die dargestellten Daten der Studie KEYNOTE 010 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel die wirksamere und besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC nach vorheriger Chemotherapie ist.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

*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 der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ umfasst zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, sowie
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

Die gewählte zVT bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist Docetaxel; bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, Best-Supportive-Care (BSC) (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (4).

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) (1).

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

#### 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.*

#### Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Die empfohlene Dosierung von Pembrolizumab beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) alle drei Wochen, intravenös verabreicht (2). Die zVT bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist Docetaxel, das alle drei Wochen intravenös verabreicht wird (75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) (3). Die Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist BSC (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3) (4). Die Endpunkte stellen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte dar (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Es werden randomisierte kontrollierte Studien ohne Einschränkung der Studiendauer berücksichtigt (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1 Patientenpopulation	<p>Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist.</p> <p>ODER</p> <p>Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.</p>
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg Körpergewicht (KG) alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion (2).
E3 Vergleichsintervention	<p>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) alle drei Wochen und als 30 bis 60-minütige intravenöse Infusion bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (3).</p> <p>ODER</p> <p>BSC bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (4).</p>
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar.

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1 Patientenpopulation nicht erfüllt	Keine erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist.  ODER  Keine erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.
A2 Intervention nicht erfüllt	Keine Therapie mit Pembrolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus (2).
A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt	Keine Therapie mit Docetaxel gemäß deutschem Zulassungsstatus (3).  ODER  Keine Therapie mit BSC bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (4).
A4 Patientenrelevante Endpunkte nicht erfüllt	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben.
A5 Studientyp nicht erfüllt	Keine randomisierte kontrollierte Studie.
A6 Publikationstyp nicht erfüllt	Keine Vollpublikation, kein Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar.
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; BSC: Best-Supportive-Care	

### 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.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (Randomisierte kontrollierte Studie) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategie ist im Anhang 4-A dokumentiert.

#### **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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im 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.*

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche.**

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen

zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

### **Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche**

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse

relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

In einem ersten Schritt werden alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen für die eingeschlossene Studie in standardisierte Tabellen basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F extrahiert und das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bewertet. In einem zweiten Schritt werden separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene, ebenfalls basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F, bewertet.

## **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 für diese vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden Studienberichte betrachtet. Es erfolgt ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben.

#### 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*

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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.

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 010 wird anhand der folgenden demographischen Daten sowie krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, Region, Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, Krankheitsstadium, Ausmaß der Metastasierung, Tumorgröße zu Studienbeginn (mm), Vorliegen von Hirnmetastasen, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Histologie, Ausprägung der PD-L1 Expression, EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus, Anzahl vorangegangener Therapielinien und Zeit seit Diagnose der Erkrankung.

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte**

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) patientenrelevant (1).

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend beschrieben. Dazu werden zunächst die in der Studie berichteten jeweiligen Endpunkte den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. In den Studien berichtete präspezifizierte Endpunkte, die mit den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind, werden ergänzend im jeweiligen Ergebnisabschnitt des Endpunkts dargestellt und in diesem Kontext diskutiert.

#### ***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (6, 7). Das Überleben ohne Fortschreiten wird von der EMA als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Sie fordert regelhaft diesen Surrogatendpunkt in onkologischen Studien (6-8) zu untersuchen. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt.

#### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (9). Durch den aggressiv progredienten Charakter des fortgeschrittenen NSCLC stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (10), EORTC-LC13 (11) und EQ-5D (12).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen, darunter auch Lungenkarzinom, bestätigt wurde (10, 13-15). Er umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf verschiedene Fragen zu fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion) acht Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ zusammengefasst werden. Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß SGB V betrachtet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).

Der EORTC QLQ-LC13 wird zur Erhebung der spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs angewendet (11). Er umfasst 13 Fragen von denen drei zu der Multi-Item-Skala Dyspnoe zusammengefasst werden und neun Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome Schmerzen, Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16, 17).

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (18). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (19).

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (20). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5, sowie Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen dargestellt. Ergänzend werden spezifische unerwünschte Ereignisse berichtet. Betrachtet wurden einzelne Systemorganklassen (kodiert nach MedDRA), die nachfolgend als Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse bezeichnet werden. Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen Systemorganklassen dargestellt, auch wenn die Systemorganklassen-Untersuchung nicht als patientenrelevant betrachtet wird. Zusätzlich werden ergänzend Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, AEOSI (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad 3-5), die der Signaldedektion im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms dienen, dargestellt.

#### **4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik**

##### ***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der KEYNOTE 010 Studie und ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der Intention to Treat (ITT)-Population. Das Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (Wald-Statistik) wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) geschätzt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse dargestellt (Datenschnitt: 30.09.2015).

Um den Einfluss des Therapiewechsels zu Folgetherapien zu untersuchen wurden Sensitivitätsanalysen mittels „Rank-Preserving Structural Failure Time Model“ (RPSFTM) und eine Analyse mit Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt einer neuen PD-L1 Krebstherapie (Per Protocol Analyse) durchgeführt.

##### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Krankheitssymptomatik ist definiert als Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung, und beruht auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie der EQ-5D VAS wird die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

geschätzt. Die Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Zusätzlich wird für den EQ-5D VAS die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte geschätzt. Das HR inklusive 95 %-KI und p-Wert wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung), geschätzt.

Ergänzend wird die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-KI basierend auf dem cLDA (Constrained Longitudinal Data Analysis) Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) berichtet.

Die Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (Full Analysis Set [FAS]-Population für patientenberichtete Endpunkte).

Um den Einfluss der Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen bzw. keine informative Zensierung vorliegt, wurden in der KEYNOTE 010 Studie Sensitivitätsanalysen unter der Annahme, dass Werte nicht zufällig fehlen (Missing not at Random [MNAR]), durchgeführt. Die Ersetzung fehlender Werte erfolgt in den Analysen bis zu Woche 12.

Die Sensitivitätsanalyse ersetzt fehlende Werte (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) über multiple Imputationen mit 50 Wiederholungen des Schätzprozesses basierend auf dem Muster und den Gründen des Fehlens der Werte (Pattern-Mixture-Modell). Dabei orientiert sich die Imputation an folgenden Regeln:

- Fehlen Daten aufgrund von “too ill to complete due to disease under study”, “too ill to complete due to side effects of treatment” oder “in hospital or hospice”, werden durch den Wert des (schlechtesten) 25. Perzentils der beobachteten Werte ersetzt.
- Im Falle des Versterbens wird der fehlende Wert durch den schlechtesten möglichen Wert ersetzt.
- Fehlende Werte aufgrund von Krankheitsprogression werden über ein Analysemodell basierend auf den verfügbaren Daten des Vergleichsarms ersetzt, vorausgesetzt, es war zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite keine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorgesehen.
- Fehlende Werte aus anderen Gründen werden über ein Analysemodell basierend auf den verfügbaren Daten der Gruppe, aus der der Patient stammt, also unter Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen (Missing at Random [MAR]), ersetzt.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analyse des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in der vorliegenden Datensituation keine geeignete Methode, da wegen der unterschiedlich langen Behandlungsdauer das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird. Es werden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert (21). Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression eines malignen Neoplasmas“ und „Progression einer Erkrankung“, die nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen, werden wie im Studienbericht aus der Auswertung von unerwünschten Ereignissen ausgeschlossen.

Die primäre Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Pembrolizumab oder Docetaxel) erhalten haben (All Patients as Treated (APaT)-Population). Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) wird über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) geschätzt. Folgende Zensierungsregeln wurden bei der Auswertung der unerwünschten Ereignissen verwendet: Für unerwünschte Ereignisse Zensierung 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zensierung 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod. Es werden die Ergebnisse der finalen Analyse dargestellt (Datenschnitt: 30.09.2015).

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> 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 kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Meta-Analyse eingesetzt wurde.

#### 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

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.*

Im Rahmen der Auswertung der KEYNOTE 010 Studie wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt. Eine Übersicht dazu gibt Tabelle 4-2. Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden im Anschluss an den betreffenden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet.

Tabelle 4-2: Übersicht der durchgeführten Analysen in der Studie KEYNOTE 010

Endpunkt	Primäranalyse	Sensitivitätsanalyse (SA)
Gesamtüberleben	Intention to Treat (ITT)-Analyse	SA zur Adjustierung nach Therapiewechsel zu Folgetherapien <ul style="list-style-type: none"> <li>„Rank-Preserving Structural Failure Time Model“ (RPSFTM)</li> <li>Analyse mit Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt einer neuen Krebstherapie (Per Protocol Analyse)</li> </ul>
EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SA mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf der MNAR Annahme (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) bis zu Woche 12 zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse</li> </ul>
EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SA mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf der MNAR Annahme (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) bis zu Woche 12 zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse</li> </ul>
EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung</li> <li>Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 7 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SA mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf der MNAR Annahme (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) bis zu Woche 12 zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse</li> </ul>
ITT: Intention to Treat; SA: Sensitivitätsanalyse; RPSFTM: Rank-Preserving Structural Failure Time Model; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MNAR: Missing not at Random; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale		

#### 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.*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden entsprechend den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Raucherstatus und den Stratifikationsfaktoren Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv). Zusätzlich werden Analysen für die, bei der Benennung der zVT durch den G-BA als relevant betrachteten Merkmale Histologie und EGFR-Mutationsstatus dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit ALK-Translokation (Pembrolizumab-Arm: n=2; Docetaxel-Arm: n=2), wurde für dieses Merkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt (Tabelle 4-10). Die präspezifizierten Subgruppen Region US (US vs. Ex-US), Ethnie (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) und Tumorstatus (Neu vs. Archivarisch) werden nicht dargestellt, da sie nicht bewertungsrelevant sind.

Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte werden gemäß den Anforderungen in der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land durchgeführt. Diese Analysen werden durchgeführt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Zusätzlich werden Analysen für die, bei der Benennung der zVT durch den G-BA als relevant betrachteten Merkmale Histologie und EGFR-Mutationsstatus dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl

an Patienten mit ALK-Translokation (Pembrolizumab-Arm: n=2; Docetaxel-Arm: n=2), wurde für dieses Merkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Des Weiteren werden Subgruppenanalysen für die im Studienbericht präspezifizierten Subpopulationen nach der Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv) dargestellt (siehe auch Tabelle 4-3).

Die Überprüfung einer potenziellen Effektmodifikation erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer:

- Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG ist ein Interaktions-p-Wert von  $\geq 0,05$  und  $< 0,2$  als Hinweis auf eine Effektmodifikation anzusehen, ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  als Beleg für eine Effektmodifikation (20).
- Für das vorliegende Dossier werden für den Endpunkt Gesamtüberleben nur die Ergebnisse für Subgruppen berücksichtigt, bei denen mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt. Für die weiteren im Dossier präsentierten patientenrelevanten Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor aufgrund von unterschiedlichen Behandlungszeiten. Diese kann bei der Betrachtung der Subgruppen zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen führen. Um die Unsicherheit der Ergebnisse zu berücksichtigen, werden nur Subgruppenanalysen berücksichtigt, für die Belege für eine Interaktion ( $p < 0,05$ ) vorliegen (22).
- Liegt ein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation vor, wird anhand der Lage der Effektschätzer untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt.
- Bei einer quantitativen Interaktion sind die Effektschätzer gleichgerichtet. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Gesamtstudienpopulation auf die Subgruppen übertragbar sind.
- Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Gesamtstudienpopulation nicht auf die Subgruppen übertragbar sind.

Tabelle 4-3: Übersicht Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus <sup>a</sup> (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc
Region ( Ostasien vs. Nicht-Ostasien)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
Raucherstatus (aktiver Raucher/Ex-Raucher vs. Nieraucher)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
EGFR-Mutationsstatus (Mutiert vs. Wildtyp)	Präspezifiziert	Post hoc
ALK-Translokationsstatus (Mutiert vs. Wildtyp)	Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit ALK-Translokation nicht durchgeführt (n=4).	
Histologie (Plattenepithelial vs. Nicht-Plattenepithelial)	Post hoc <sup>b</sup>	Post hoc
Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv, [TPS≥50 %] vs. schwach positiv, [TPS=1-49 %])	Präspezifiziert	Post hoc
<p>a: ECOG-Leistungsstatus:            (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung;            (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b: Die vorgesehene Auswertung im Studienbericht umfasst Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

#### 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

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

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 untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> 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 Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *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.*

Keine Beschreibung der Methodik eines Indirekten Vergleichs, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht anwendbar.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 001 <sup>a</sup>	ja	ja	laufend	geschätzte Dauer ca. 64 Monate	Randomisierte Lungenkarzinom-Kohorten:  <u>Kohorte F 1.1:</u> <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen  <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen  <u>Kohorte F 1.2:</u> <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen  <u>Kohorte F 2.2:</u> <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen
a: Die KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, <u>nicht-kontrollierte</u> Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten, untersucht wurde. b: Kollaboration  mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; i. v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie					

(Fortsetzung)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 010	ja	ja	abgeschlossen	geschätzte Dauer ca. 28 Monaten	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen  <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen  <u>Kontrollarm:</u> Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 033	nein	ja	laufend	geschätzte Dauer ca. 26 Monaten	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen  <u>Kontrollarm:</u> Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. alle drei Wochen
<p>a: Die KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, nicht-kontrollierte Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten, untersucht wurde.</p> <p>b: Kollaboration</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; i. v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie</p>					

(Fortsetzung)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3475-132	nein	nein	laufend	geschätzte Dauer ca. 60 Monaten	<p><u>Interventionsarm I:</u> Phase-I: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gy pro Fraktion für 4 Tage Phase-II: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase 1 i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gy pro Fraktion für 4 Tage</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Phase-II: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase 1 i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm III:</u> Phase-II: Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase 1 i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gy pro Fraktion für 15 Tagen</p> <p><u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab+Possible WFRT Phase-II: Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase 1 i. v. alle drei Wochen. Schreitet die Krebserkrankung nach 6 Wochen kann eine WFRT initiiert werden</p>
<p>a: Die KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, <u>nicht-kontrollierte</u> Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten, untersucht wurde.</p> <p>b: Kollaboration</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; i. v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; WFRT: Weitefeld-Strahlentherapie</p>					

(Fortsetzung)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3475-067	nein	nein	laufend	geschätzte Dauer ca. 15 Monaten	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen  <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) 24 Gy, 8 Gy pro Fraktion alle 2 Tage, maximale Behandlungsdauer 10 Tage
3475-078	nein	nein	laufend	geschätzte Dauer ca. 45 Monaten	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen  <u>Interventionsarm II:</u> Placebo
3475-386	nein	nein	laufend	geschätzte Dauer ca. 11 Monaten	<u>Phase-I:</u> Pembrolizumab und Vorinostat, maximal verträgliche Dosis  <u>Phase-I/II:</u> Kohorte A: <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen  <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und Vorinostat
<p>a: Die KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, nicht-kontrollierte Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten, untersucht wurde.</p> <p>b: Kollaboration</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; i. v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie</p>					

(Fortsetzung)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3475-117	nein	nein	laufend	geschätzte Dauer ca. 20 Monaten	<u>Interventionsarm I:</u> CC-486 300 mg oral an Tag 1-14 und pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen  <u>Interventionsarm II:</u> Placebo oral an Tag 1-14 und pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
3475-166	nein	ja <sup>b</sup>	laufend	geschätzte Dauer ca. 25 Monaten	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Acalabrutinib 100 mg administered PO BID und Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
3475-037	nein	ja <sup>b</sup>	laufend	geschätzte Dauer ca. 42 Monaten	<u>Phase-I, Dosisfindung:</u> <u>Interventionsarm:</u> Initiale Dosis: 25 mg BID, 50 mg BID, and 100 mg BID und pembrolizumab 2 mg/kg i. v. alle drei Wochen  <u>Phase-I/II:</u> <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und INCB024360  <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und Placebo
<p>a: Die KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, nicht-kontrollierte Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten, untersucht wurde.</p> <p>b: Kollaboration</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; i. v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie</p>					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-4 ist der 27.07.2016.

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
KEYNOTE 001	A3, A5
KEYNOTE 033	A6
3475-132	A2, A3, A6
3475-067	A2, A3, A6
3475-078	A2, A3, A6
3475-386	A2, A3, A6
3475-117	A2, A3, A6
3475-166	A2, A3, A6
3475-037	A2, A3, A6
A2: Intervention nicht erfüllt A3: Vergleichstherapie nicht erfüllt A5: Studientyp nicht erfüllt A6: Publikationstyp nicht erfüllt	

#### **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.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.06.2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, ergab 188 potenzielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=35) wurden die verbleibenden 153 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 152 als nicht themenrelevant klassifiziert. Eine Publikation erfüllte die Einschlusskriterien für die bewertungsrelevante Teilpopulation, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist. Keine der identifizierten Publikationen erfüllte die Einschlusskriterien für die bewertungsrelevante Teilpopulation, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

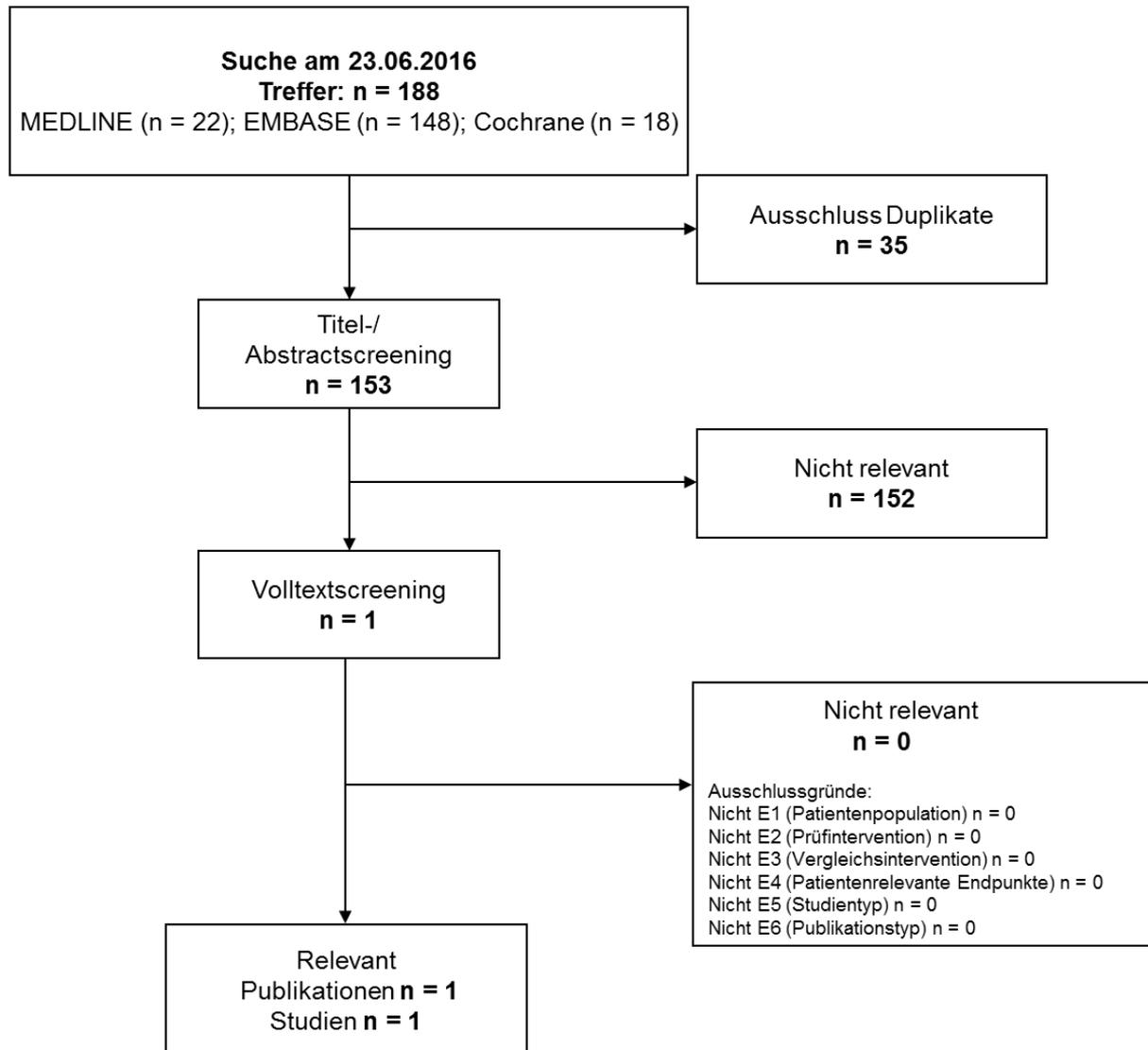


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Die Recherche erfolgte am 20.06.2016 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Suche, für die bewertungsrelevante Teilpopulation, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab. Für die Teilpopulation, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, wurde keine Studie identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-6: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
KEYNOTE 010	ClinicalTrials.gov (23) EU Clinical Trials Register (24) ICTRP Search Portal <sup>b</sup> (25, 26) PharmNet.Bund (27)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Es wurden zwei Einträge der Studie KEYNOTE 010 identifiziert und der Vollständigkeit halber entsprechend referenziert.</p> <p>ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 20.06.2016.

#### 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
KEYNOTE 010	ja	ja	nein	ja (28)	ja (23-27)	ja (29)
<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>						

#### 4.3.1.2 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.*

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 010	RCT Phase-II/III parallel multizentrisch offen aktivkontrolliert	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, nach platinbasierter Chemotherapie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N=344) Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N=346) Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> KOF (N=343)	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung, - Auftreten unzumutbarer Toxizität, - Erreichen eines vollständigen Ansprechens - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Behandlung mit Docetaxel bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die geplante Studiendauer war 28 Monate. Überlebensnach- beobachtung hinsichtlich Gesamtüberleben: alle zwei Monate	198 Zentren in 24 Ländern: Argentinien Australien Belgien Brasilien Kanada Chile Tschechien Dänemark Frankreich Deutschland Griechenland Ungarn Italien Japan Korea Litauen Niederlande Portugal Russland Südafrika Spanien Taiwan Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten  Beginn: 28. August 2013 Finaler Datenschnitt: 30. September 2015	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheits- symptomatik, Gesundheits- bezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; N: Gesamtanzahl der Patienten; KOF: Körperoberfläche						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF als 1-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	<p><u>Vorbehandlung</u> platinhaltige Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusätzlich, bei Patienten mit einer EGFR-Mutation: TKI (Erlotinib, Gifitinib oder Afatinib).</li> <li>- Zusätzlich, bei Patienten mit einer ALK-Translokation: Crizotinib.</li> </ul> <p><u>Begleitmedikation</u> die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antineoplastische Chemotherapie</li> <li>• Immunotherapie</li> <li>• Strahlentherapie</li> <li>• Lebendimpfstoffe</li> <li>• Kortikosteroiden, ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation von Docetaxel</li> <li>• Bisphosphonate oder anti-RANKL mAb</li> <li>• Inhibitoren des CYP3A4 Enzymes</li> </ul>
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; mAb: Monoklonaler Antikörper; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4			

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

<b>Studie: KEYNOTE 010</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg KG</b>	<b>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	62,1 (9,6)	61,6 (9,8)
Median (Spannweite)	63,0 (29–82)	62,0 (33–82)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	212 (61,6)	209 (60,9)
Weiblich	132 (38,4)	134 (39,1)
<b>Zeit seit Diagnose (Monate)</b>		
Mittelwert (SD)	18,8 (22,3)	17,5 (18,5)
Median (Spannweite)	11,8 (2,6–169,8)	12,2 (2,3–182,1)
<b>Region, n (%)</b>		
Nicht-Ostasien	280 (81,4)	281 (81,9)
Ostasien	64 (18,6)	62 (18,1)
<b>Raucherstatus, n (%)</b>		
Nicht-Raucher	63 (18,3)	67 (19,5)
Aktiver Raucher/Ex-Raucher	279 (81,1)	269 (78,4)
Fehlend	2 (0,6)	7 (2,0)
<b>ECOG-Leistungsstatus<sup>a</sup>, n (%)</b>		
0	112 (32,6)	116 (33,8)
1	229 (66,6)	224 (65,3)
≥2	3 (0,9)	2 (0,6)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
<p>a: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b:Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Lungenkarzinom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet.</p> <p>c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A:Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knoten Befall, Maligner Pleuraerguss, Maligner Perikarderguss; M1B: Fernmetastasen.</p> <p>d: Daten zur Tumorgröße zur Baseline lagen im 2 mg/kg KG Pembrolizumab-Arm für 335 Patienten und im 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Docetaxel-Arm für 308 Patienten vor.</p> <p>e: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression, welche durch Magnetresonanztomographie (MRI) innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum dokumentiert ist; (2) kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen; (3) keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum.</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mm: Millimeter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

<b>Studie: KEYNOTE 010</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg KG</b>	<b>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Krankheitsstadium<sup>b</sup>, n (%)</b>		
≤IIIA	8 (2,4)	9 (2,6)
IIIB	21 (6,1)	22 (6,4)
IV	315 (91,6)	312 (91,0)
<b>Ausmaß der Metastasierung<sup>c</sup>, n (%)</b>		
M0	29 (8,4)	31 (9,0)
M1	95 (27,6)	80 (23,3)
M1A	62 (18,0)	62 (18,1)
M1B	158 (45,9)	170 (49,6)
<b>Tumorgröße zu Studienbeginn (mm)<sup>d</sup></b>		
Mittelwert (SD)	98,7 (61,0)	91,6 (54,9)
Median (Spannweite)	86,0 (10–345)	78,0 (13–290)
<b>Hirnmetastasen<sup>e</sup>, n (%)</b>		
Ja	56 (16,3)	46 (14,0)
Nein	288 (83,7)	295 (86,0)
<b>Histologie, n (%)</b>		
Plattenepithelkarzinom	76 (22,1)	66 (19,2)
Nicht-Plattenepithelkarzinom	240 (70,0)	240 (69,8)
Andere	9 (2,6)	10 (2,9)
Fehlend	19 (5,5)	27 (7,9)
<b>Ausprägung der PD-L1 Expression, n (%)</b>		
Schwach positiv (TPS=1-49 %)	205 (59,6)	191 (55,7)
Stark positiv (TPS≥50 %)	139 (40,4)	152 (44,3)
<p>a: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b:Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Lungenkarzinom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet.</p> <p>c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A:Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit Knoten Befall, Maligner Pleuraerguss, Maligner Perikarderguss; M1B: Fernmetastasen.</p> <p>d: Daten zur Tumorgröße zur Baseline lagen im 2 mg/kg KG Pembrolizumab-Arm für 335 Patienten und im 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Docetaxel-Arm für 308 Patienten vor.</p> <p>e: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression, welche durch Magnetresonanztomographie (MRI) innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum dokumentiert ist; (2) kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen; (3) keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum.</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mm: Millimeter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG n (%)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF n (%)
<b>EGFR-Mutationsstatus, n (%)</b>		
Mutiert	28 (8,1)	26 (7,6)
Wildtyp	293 (85,2)	294 (85,7)
Unbestimmt	15 (4,4)	13 (3,8)
Fehlend	8 (2,3)	10 (2,9)
<b>ALK-Translokationsstatus, n (%)</b>		
Mutiert	2 (0,6)	2 (0,6)
Wildtyp	307 (89,2)	310 (90,4)
Unbestimmt	22 (6,4)	20 (5,8)
Fehlend	13 (3,8)	11 (3,2)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>		
1	243 (70,6)	235 (68,5)
2	66 (19,2)	75 (21,9)
≥3	27 (7,8)	29 (8,4)
Fehlend	1 (0,3)	1 (0,3)
<p>a: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b:Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Lungenkarzinom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet.</p> <p>c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A:Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit Knoten Befall, Maligner Pleuraerguss, Maligner Perikarderguss; M1B: Fernmetastasen.</p> <p>d: Daten zur Tumorgöße zur Baseline lagen im 2 mg/kg KG Pembrolizumab-Arm für 335 Patienten und im 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Docetaxel-Arm für 308 Patienten vor.</p> <p>e: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression, welche durch Magnetresonanztomographie (MRI) innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum dokumentiert ist; (2) kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen; (3) keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum.</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mm: Millimeter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>		

*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.*

#### **Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist**

Es wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1

exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, untersucht.

Die Studie KEYNOTE 010 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II/III-Zulassungsstudie mit drei parallelen Studienarmen (N=1033). In die Studie wurden erwachsene Patienten mit NSCLC eingeschlossen, deren Tumoren PD-L1 exprimieren und deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten ist. Zusätzlich musste bei Patienten mit einer EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation eine bestätigte Progression nach Behandlung mit einem EGFR- bzw. einem ALK-Inhibitor vorliegen. Alle in der KEYNOTE 010 Studie eingeschlossenen Patienten waren PD-L1 positiv. Die PD-L1 Expression ist definiert als membranöse PD-L1-Färbung in mehr als 1 % der Tumorzellen [Tumor Proportion Score, TPS>1 %].

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv [TPS≥50 %] vs. schwach positiv [TPS=1-49 %]), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) in drei Studienarmen: Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen (N=344), Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N=345), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF alle drei Wochen (N=343). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die relevanten Studienarme gemäß Zulassung: Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF alle drei Wochen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten. Die Patienten, die nach mindestens sechs Monaten Behandlung ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen; bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden.

Die Patienten im Docetaxel-Arm wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten.

Das Fortschreiten der Krebserkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte zu Woche 9, danach alle neun Wochen. Bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie ist in beiden Studienarmen vergleichbar (Pembrolizumab: 40.1 %; Docetaxel: 44.0 %).

Das mittlere Alter der Patienten der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme war 62,1 Jahre und 61,6 Jahre. Bei über 90 % der Patienten erfasste der Tumor benachbarte Organe (Tumorstadium IV) und bei etwa 90 % der Patienten waren Fernmetastasen nachweisbar. Etwa 70 % der Patienten hatten eine und 20 % der Patienten

zwei vorangegangene Therapien erhalten. Die mediane Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm betrug 3,5 Monate und 2 Monate im Docetaxel-Arm.

Die primären Studienendpunkte sind das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung; weitere patientenrelevante Endpunkte sind die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Unerwünschten Ereignisse. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der finalen Analyse (Datenschnitt: 30.09.2015) dargestellt.

Die Studienergebnisse der KEYNOTE 010 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Mehr als die Hälfte der teilnehmenden Studienzentren befanden sich in Europa. Die Empfehlungen der europäischen Leitlinie (30, 31) entsprechen den Empfehlungen der deutschen Leitlinien (32). Zum Beispiel wurden alle Studienteilnehmer entsprechend den Empfehlungen der deutschen und der europäischen Leitlinie auf vorhandene Treibermutationen (ALK- bzw. EGFR-Mutationsstatus) getestet und entsprechend behandelt. Somit ist davon auszugehen, dass die Versorgung der Patienten in der Studie mit jener der deutschen Patienten vergleichbar ist.

#### **Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist**

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, untersucht. Es können daher keine Ergebnisse dargestellt werden und es wird kein Zusatznutzen für diese Teilpopulation abgeleitet.

#### **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 4-11: 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			
KEYNOTE 010	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 010 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die KEYNOTE 010 Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 010 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamtüberleben)	Krankheitssymptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 010	ja	ja	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - 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.

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 010	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

*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 4-14: 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
KEYNOTE 010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (33). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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.

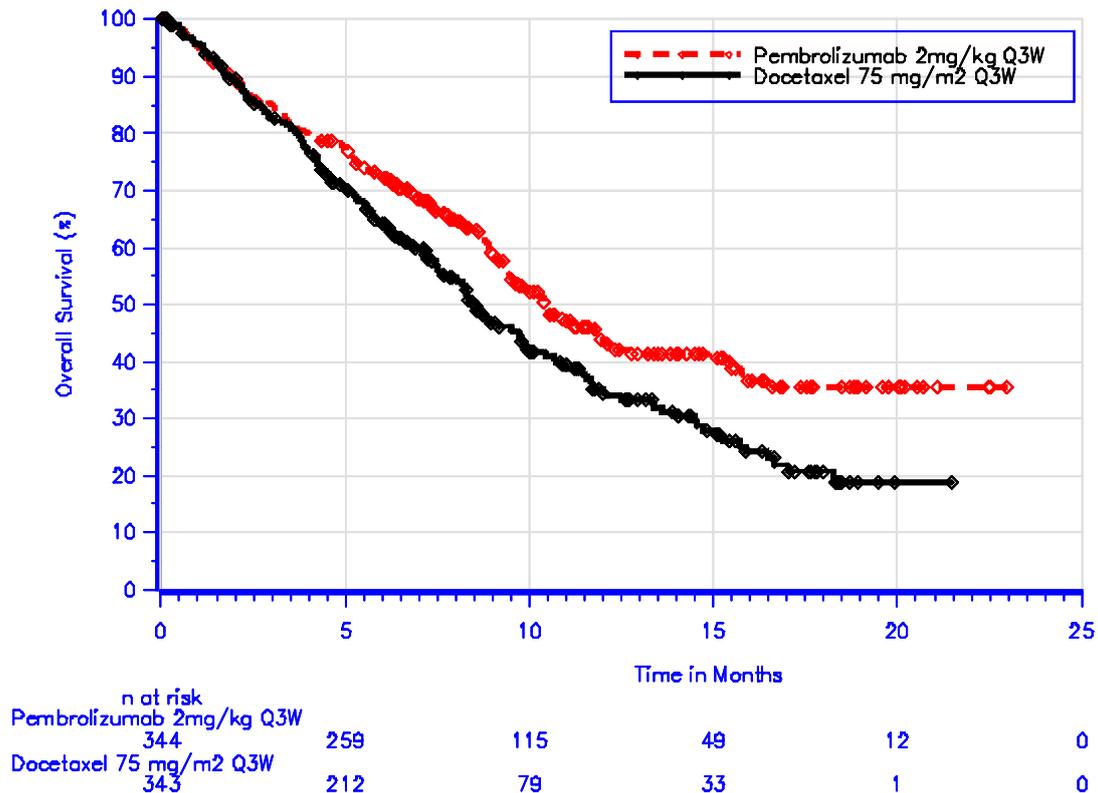
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	Patienten mit Ereignis	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten	[95 %-KI]	Patienten mit Ereignis	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten	[95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup>	p-Wert <sup>c,d</sup>
Gesamtüberleben	N <sup>a</sup>	n (%)		N <sup>a</sup>	n (%)		[95 %-KI]	
ITT-Analyse <sup>e</sup>	344	172 (50,0)	10,4 [9,4;11,9]	343	193 (56,3)	8,5 [7,5;9,8]	0,71 [0,58;0,88]	0,002
Per Protocol Analyse <sup>f</sup>	344	172 (50,0)	10,4 [9,4;11,9]	343	178 (51,9)	8,6 [7,6;9,8]	0,72 [0,58;0,90]	0,003
Adjustierte Analyse <sup>g</sup>	344	172 (50,0)	10,4 [9,4;11,9]	343	186 (54,2)	8,4 [7,5;9,8]	0,71 [0,55;0,87]	0,002

Finale Analyse: Datenschnitt: 30.09.2015  
a: Anzahl der Patienten: Intention-to-treat  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
e: Patienten mit Überlebenszeitaktualisierung nach dem Stichtag werden zensiert  
f: Zensierung der Patienten nach Therapiewechsel zu anderen PD-1 Inhibitoren  
g: Rank-preserving-structural-failure-time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Docetaxel zu anderen PD-1 Inhibitoren.

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ITT: intention to treat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-1: Programmed Cell Death 1

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt ein HR von 0,71 zugunsten von Pembrolizumab vs. Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Statistische Signifikanz wurde erreicht (95 %-KI: [0,58; 0,88]; p=0,002) (siehe auch Tabelle 4-15). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos um 29 % für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm. Die mediane Überlebenszeit beträgt 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,5 Monate im Docetaxel-Arm. Das Ein-Jahres-Überleben lag für die Patienten unter Pembrolizumab bei 43,2 % und unter Docetaxel bei 34,6 % (Abbildung 2). Alle Sensitivitätsanalysen sind statistisch signifikant und bestätigen die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel im Gesamtüberleben (Tabelle 4-15).



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 010

### Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist neben dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben primärer Endpunkt der KEYNOTE 010 Studie und die Gesamtansprechrates ein sekundärer Endpunkt der Studie. Beide Endpunkte sind mit dem Gesamtüberleben assoziiert und werden daher im Folgenden ergänzend dargestellt.

#### *Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung*

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war mit einem HR von 0,88 (95 %-KI: [0,73; 1,04],  $p < 0,137$ ) statistisch nicht signifikant (siehe (28)).

#### *Gesamtansprechrates*

Die Gesamtansprechrates ist im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm signifikant höher (18,0 % vs. 9,3 %; Differenz: 8,7 %; 95 %-KI: [3,6 %; 13,9 %];  $p < 0,001$ ). Bei 23 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 13,4 % der Patienten im Docetaxel-Arm wurde ein teilweises Ansprechen erreicht. Die mediane Ansprechdauer beträgt 189 Tage

(Spanne: 43–268 Tage) im Docetaxel-Arm. Im Pembrolizumab-Arm wurde die mediane Ansprechdauer nicht erreicht (Spanne: 20–610 Tage) (28).

*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.*

Keine Meta-Analyse, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht anwendbar.

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.

#### **4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik – 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.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 010	<p>Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte.</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die 8 Symptomskalen des eEORTC QLQ-LC13 Fragebogens Version 1.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur Operationalisierung „Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung“ die mittlere Änderung der Werte des eEORTC QLQ-C30 und eEORTC QLQ-LC13 von Studienbeginn bis zur Woche 12 dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden.</p> <p>Der <b>EORTC QLQ-C30</b> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (34) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Der <b>EORTC QLQ-LC13</b> umfasst 13 Fragen zur Erhebung von Lungenkrebs-assoziierten Symptome: Dyspnoe (3 Fragen), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Husten und Hämoptoe, behandlungsbedingte Symptome (Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie). Die Antwortkategorien sowie der Auswertungsansatz des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.</p>
<p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; eEORTC QLQ: elektronischer European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</p>	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik 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
KEYNOTE 010						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-LC13	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
<p>*Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>ITT: Intention to Treat; eEORTC QLQ: elektronischer European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote der Fragebögen zu Woche 12 unter 70 % lag (EORTC QLQ-C30: 71,9 % im Pembrolizumab-Arm und 62,1 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,8 Prozentpunkte; EORTC QLQ-LC13: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 62,5 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,7 Prozentpunkte), wird trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden und Methoden zum Ersetzen fehlender Werte das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

*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.*

In der KEYNOTE 010 Studie wurden für die Endpunkte Krankheitssymptomatik Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte durchgeführt (Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung; Mittlere Veränderung von Baseline), die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung). Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt, auch wenn der Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten nicht als Morbiditätseindpunkt betrachtet wird und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

**Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung**

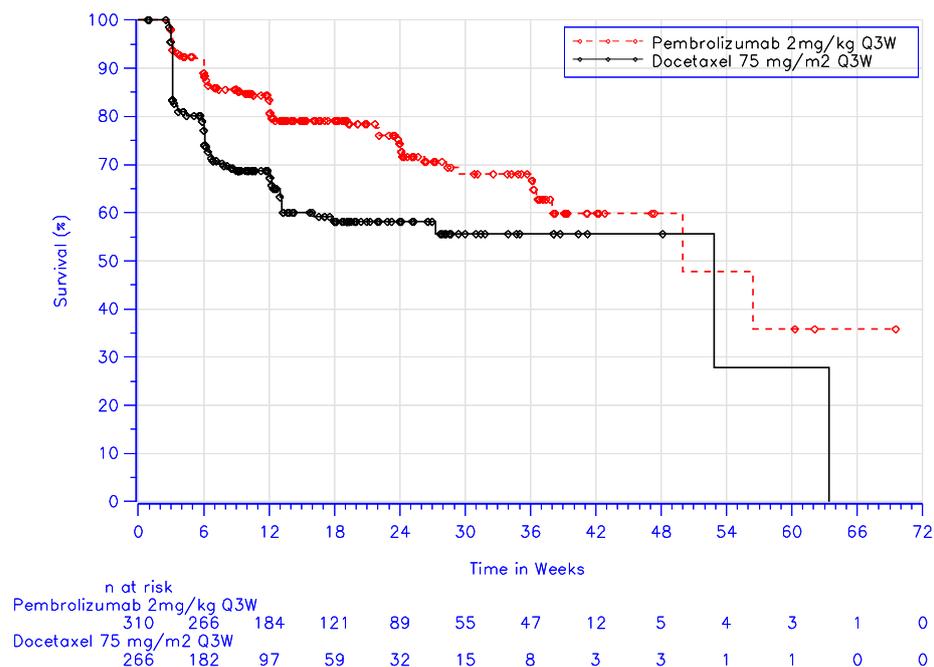
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Erschöpfung	331	179 (54,1)	12,1 [6,6;15,9]	293	146 (49,8)	12,0 [7,0;13,1]	0,96 [0,77;1,20] 0,741
Übelkeit und Erbrechen	331	106 (32,0)	42,1 [36,6;-]	293	84 (28,7)	Not reached [25,1;-]	0,96 [0,72;1,28] 0,791
Schmerzen	331	146 (44,1)	19,4 [13,9;27,1]	293	103 (35,2)	24,1 [18,9;32,3]	1,13 [0,87;1,45] 0,355
Dyspnoe	331	117 (35,3)	Not reached [24,1;-]	293	101 (34,5)	24,1 [18,1;30,4]	0,90 [0,69;1,17] 0,418
Schlaflosigkeit	331	111 (33,5)	Not reached [24,1;-]	293	80 (27,3)	30,4 [25,1;-]	1,09 [0,82;1,45] 0,559
Appetitverlust	331	131 (39,6)	27,1 [20,1;-]	293	85 (29,0)	37,7 [27,3;-]	1,22 [0,93;1,60] 0,157
Verstopfung	331	93 (28,1)	Not reached [36,6;-]	293	80 (27,3)	32,3 [24,7;-]	0,85 [0,63;1,15] 0,282
Diarrhö	331	69 (20,8)	56,4 [39,4;-]	293	66 (22,5)	41,3 [28,9;-]	0,74 [0,52;1,03] 0,076
Finanzielle Schwierigkeiten	331	76 (23,0)	Not reached [-;-]	293	60 (20,5)	Not reached [33,4;-]	0,93 [0,66;1,31] 0,684
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Dyspnoe	331	165 (49,8)	12,4 [9,1;22,7]	291	136 (46,7)	12,6 [9,1;21,0]	0,96 [0,77;1,21] 0,733
Schmerzen (Brust)	331	82 (24,8)	Not reached [37,1;-]	291	64 (22,0)	63,4 [35,0;63,4]	0,97 [0,69;1,34] 0,833
Schmerzen (Arm/Schulter)	331	108 (32,6)	36,9 [24,6;-]	291	69 (23,7)	Not reached [32,3;-]	1,29 [0,95;1,75] 0,098
Schmerzen (andere)	331	114 (34,4)	37,1 [26,3;-]	291	90 (30,9)	31,1 [24,1;-]	0,96 [0,72;1,26] 0,751
Husten	331	112 (33,8)	42,3 [27,1;-]	291	89 (30,6)	31,1 [22,9;-]	1,00 [0,76;1,33] 0,975
Hämoptoe	331	41 (12,4)	Not reached [-;-]	291	31 (10,7)	Not reached [40,4;-]	0,99 [0,62;1,59] 0,977
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome							
Mundschmerzen	331	74 (22,4)	50,0 [38,0;-]	291	92 (31,6)	52,9 [27,3;63,4]	0,53 [0,39;0,72] < 0,001
Dysphagie	331	65 (19,6)	Not reached [50,0;-]	291	52 (17,9)	Not reached [32,3;-]	0,95 [0,66;1,37] 0,770
Periphere Neuropathie	331	92 (27,8)	Not reached [37,7;-]	291	102 (35,1)	24,1 [20,1;27,1]	0,64 [0,49;0,86] 0,002
Alopezie	331	35 (10,6)	Not reached [46,0;-]	291	172 (59,1)	4,1 [3,4;6,1]	0,09 [0,06;0,13] < 0,001
<p>a: Anzahl an Patienten: full analysis set  b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)  d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p>							
<p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>							

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Woche 12)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	331	202 (61,0)	6,1 [6,1;10,6]	293	203 (69,3)	6,0 [4,1;6,3]	0,81 [0,67;0,99]	0,042
Übelkeit und Erbrechen	331	143 (43,2)	13,0 [12,3;-]	293	146 (49,8)	12,1 [12,0;13,6]	0,82 [0,64;1,05]	0,120
Schmerzen	331	170 (51,4)	12,1 [12,0;12,7]	293	150 (51,2)	12,1 [9,4;13,0]	0,97 [0,77;1,22]	0,783
Dyspnoe	331	151 (45,6)	12,4 [12,1;-]	293	155 (52,9)	12,0 [6,9;12,6]	0,82 [0,65;1,04]	0,101
Schlaflosigkeit	331	141 (42,6)	13,0 [12,1;16,1]	293	134 (45,7)	13,0 [12,0;-]	0,88 [0,68;1,13]	0,308
Appetitverlust	331	159 (48,0)	12,4 [12,0;-]	293	142 (48,5)	12,3 [12,0;14,3]	0,99 [0,78;1,25]	0,928
Verstopfung	331	121 (36,6)	13,7 [12,7;-]	293	133 (45,4)	12,9 [12,0;14,1]	0,77 [0,59;0,99]	0,041
Diarrhö	331	100 (30,2)	15,1 [13,0;-]	293	121 (41,3)	13,1 [12,4;-]	0,67 [0,50;0,89]	0,005
Finanzielle Schwierigkeiten	331	119 (36,0)	14,3 [13,0;-]	293	130 (44,4)	12,6 [12,1;14,3]	0,75 [0,57;0,97]	0,031
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	331	201 (60,7)	6,1 [6,0;12,0]	291	192 (66,0)	6,1 [6,0;6,7]	0,90 [0,73;1,10]	0,287
Schmerzen (Brust)	331	120 (36,3)	13,4 [12,7;-]	291	120 (41,2)	13,4 [12,6;-]	0,85 [0,65;1,11]	0,236
Schmerzen (Arm/Schulter)	331	147 (44,4)	12,6 [12,1;-]	291	123 (42,3)	13,4 [12,1;-]	1,06 [0,83;1,36]	0,646
Schmerzen (andere)	331	150 (45,3)	12,6 [12,1;-]	291	144 (49,5)	12,1 [12,0;13,0]	0,86 [0,68;1,09]	0,215
Husten	331	155 (46,8)	12,4 [12,0;-]	291	144 (49,5)	12,1 [12,0;13,6]	0,93 [0,73;1,18]	0,531
Hämoptoe	331	71 (21,5)	Not reached [14,3;-]	291	84 (28,9)	16,1 [13,6;-]	0,70 [0,49;0,99]	0,045
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome								
Mundschmerzen	331	107 (32,3)	Not reached [13,0;-]	291	150 (51,5)	12,1 [12,0;13,1]	0,52 [0,40;0,68]	< 0,001
Dysphagie	331	106 (32,0)	14,3 [13,0;-]	291	100 (34,4)	Not reached [13,1;-]	0,91 [0,68;1,22]	0,529
Periphere Neuropathie	331	147 (44,4)	13,0 [12,1;-]	291	149 (51,2)	12,0 [12,0;13,1]	0,79 [0,62;1,00]	0,054
Alopezie	331	104 (31,4)	16,1 [12,7;-]	291	238 (81,8)	3,1 [-;-]	0,17 [0,14;0,22]	< 0,001
a: Anzahl an Patienten: full analysis set b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1								

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen Mundschmerzen (HR=0,53; 95 %-KI: [0,39; 0,72];  $p<0,001$ ), periphere Neuropathie (HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,86];  $p=0,002$ ) und Alopezie (HR=0,09; 95 %-KI: [0,06; 0,13];  $p<0,001$ ) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel, bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zu beobachten (Tabelle 4-18; siehe auch Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5).



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 3: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen der Studie KEYNOTE 010

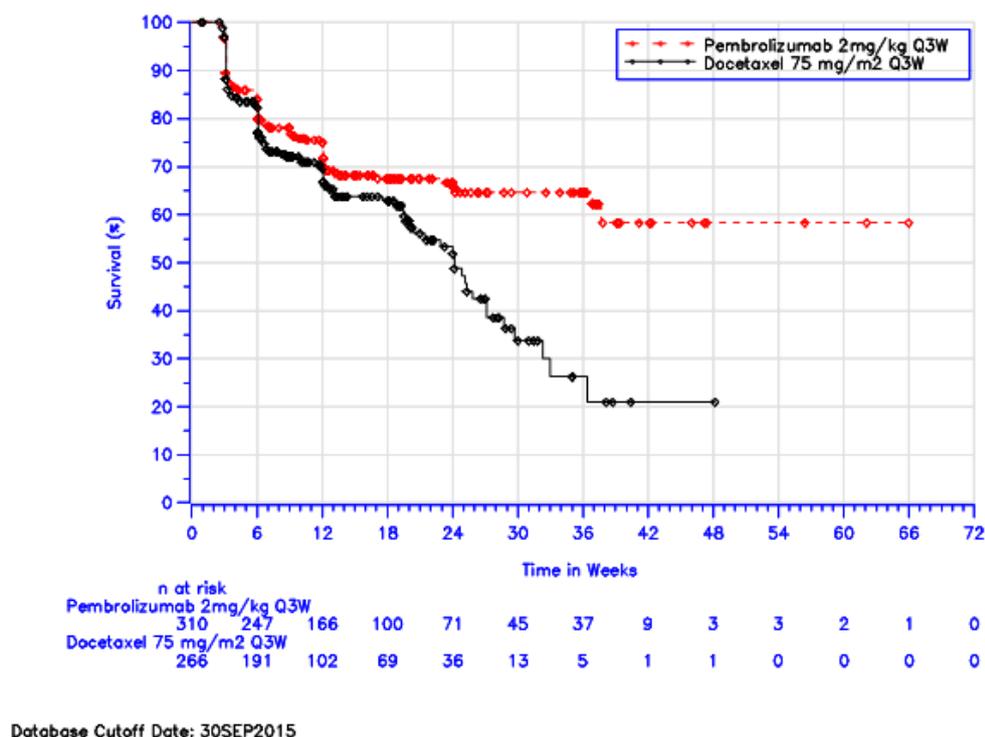


Abbildung 4: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie der Studie KEYNOTE 010

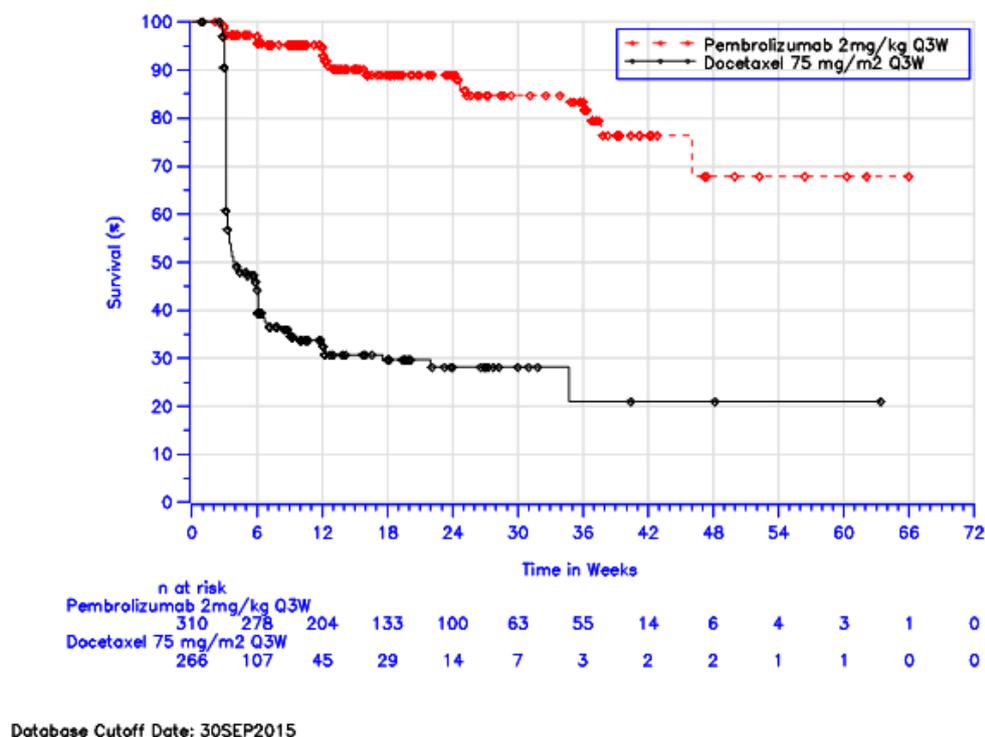


Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-LC13 Alopecie der Studie KEYNOTE 010

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse zu Mundschmerzen und Alopezie. Für die Symptomsubskala periphere Neuropathie zeigt sich in den Sensitivitätsanalysen ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-19). Die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 von Studienbeginn bis zur Woche 12 werden in Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21 ergänzend dargestellt.

### ***Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12***

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Erschöpfung							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	34,5 (24,1)	31,9 (23,5)	1,1 (1,5)	-5,30	0,014
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	35,3 (24,4)	38,1 (21,7)	6,4 (1,7)	[-9,55; -1,06]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	6,9 (14,8)	6,2 (14,7)	-0,3 (1,1)	-2,75	0,082
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	6,6 (16,2)	9,0 (19,3)	2,5 (1,3)	[-5,86; 0,35]	
Schmerzen							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	29,4 (28,4)	24,5 (25,2)	-0,3 (1,7)	0,07	0,977
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	29,6 (27,5)	25,1 (27,6)	-0,3 (1,9)	[-4,72; 4,86]	
Dyspnoe							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	30,7 (28,4)	26,3 (25,9)	-0,3 (1,7)	-2,76	0,254
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	30,7 (29,3)	30,1 (27,5)	2,5 (1,9)	[-7,50; 1,99]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	25,9 (29,2)	20,7 (26,2)	-3,7 (1,8)	-2,18	0,397
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	27,7 (28,8)	23,5 (27,2)	-1,6 (2,0)	[-7,22; 2,87]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	24,0 (29,3)	17,3 (25,5)	-3,7 (1,8)	-3,92	0,127
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	27,4 (32,9)	22,7 (28,9)	0,2 (2,0)	[-8,97; 1,12]	
Verstopfung							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	19,8 (28,9)	11,9 (22,3)	-4,4 (1,5)	-2,34	0,272
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	17,0 (25,4)	13,2 (22,7)	-2,1 (1,7)	[-6,52; 1,84]	
a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set) c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Diarrhö							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	4,9 (12,7)	4,8 (14,5)	-0,1 (1,1)	-3,92	0,017
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	6,6 (16,4)	9,3 (21,1)	3,8 (1,3)	[-7,15; -0,70]	
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	18,6 (28,3)	16,7 (25,7)	-1,4 (1,5)	-2,13	0,332
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	21,9 (30,7)	20,0 (28,6)	0,8 (1,7)	[-6,46; 2,19]	
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Dyspnoe							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	25,0 (20,9)	22,7 (19,8)	1,3 (1,2)	-3,08	0,083
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	24,1 (21,3)	26,5 (20,0)	4,4 (1,4)	[-6,57; 0,40]	
Schmerzen (Brust)							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	17,9 (24,6)	12,2 (21,0)	-3,8 (1,4)	-1,92	0,352
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	18,1 (24,5)	13,6 (22,8)	-1,9 (1,6)	[-5,96; 2,13]	
Schmerzen (Arm/Schulter)							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	21,4 (28,6)	19,2 (25,6)	0,4 (1,6)	0,32	0,892
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	18,4 (27,1)	15,6 (25,2)	0,1 (1,9)	[-4,29; 4,93]	
Schmerzen (andere)							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	26,1 (29,8)	20,8 (25,8)	-2,6 (1,8)	-3,93	0,129
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	26,2 (30,3)	25,3 (27,8)	1,3 (2,1)	[-9,00; 1,15]	
a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set							
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set)							
c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Husten							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	33,7 (27,6)	30,8 (25,3)	-2,9 (1,7)	-2,57	0,287
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	36,5 (27,3)	34,0 (28,9)	-0,4 (1,9)	[-7,30; 2,16]	
Hämoptoe							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	3,7 (12,1)	3,2 (12,9)	-0,4 (0,9)	-2,98	0,027
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	4,8 (14,0)	6,6 (18,1)	2,6 (1,1)	[-5,61; -0,34]	
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome							
Mundschmerzen							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	3,9 (13,2)	5,6 (14,3)	1,7 (1,2)	-7,53	<0,001
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	4,0 (13,7)	13,6 (23,9)	9,2 (1,4)	[-11,15; -3,91]	
Dysphagie							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	6,1 (17,4)	5,0 (14,2)	-0,1 (1,0)	-1,97	0,193
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	4,8 (13,7)	6,4 (16,0)	1,9 (1,2)	[-4,95; 1,00]	
Periphere Neuropathie							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	14,3 (23,8)	17,3 (23,9)	1,6 (1,5)	-8,01	<0,001
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	18,9 (26,5)	26,5 (27,1)	9,6 (1,8)	[-12,41; -3,61]	
Alopezie							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	11,5 (24,8)	4,5 (13,1)	-5,1 (1,6)	-45,47	<0,001
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	9,8 (24,2)	50,6 (39,4)	40,4 (1,8)	[-49,86; -41,08]	
a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set							
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set)							
c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Munster für das Fehlen von Werten)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Erschöpfung							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	34,5 (23,8)	39,4 (27,8)	4,6 (1,5)	-6,92	0,001
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	36,0 (24,3)	47,1 (26,7)	11,5 (1,6)	[-11,07; -2,78]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	7,5 (15,5)	14,3 (26,2)	6,3 (1,5)	-5,31	0,016
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	7,7 (17,7)	19,7 (30,2)	11,6 (1,7)	[-9,63; -0,99]	
Schmerzen							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	29,4 (28,3)	32,6 (30,3)	3,2 (1,7)	-3,17	0,190
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	30,3 (27,7)	36,2 (32,5)	6,4 (1,9)	[-7,91; 1,57]	
Dyspnoe							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	30,4 (28,1)	34,3 (30,3)	3,5 (1,7)	-4,05	0,090
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	31,9 (29,4)	39,1 (32,2)	7,6 (1,9)	[-8,74; 0,63]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	26,5 (29,1)	28,4 (30,7)	1,1 (1,8)	-5,11	0,045
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	28,4 (29,2)	34,3 (32,6)	6,2 (2,0)	[-10,10; -0,12]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	24,1 (28,8)	26,7 (31,7)	1,9 (1,7)	-5,63	0,025
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	27,7 (32,4)	34,1 (33,6)	7,5 (2,0)	[-10,54; -0,71]	
Verstopfung							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	19,9 (28,6)	21,2 (30,4)	1,3 (1,6)	-4,39	0,060
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	17,7 (25,7)	24,5 (31,6)	5,7 (1,8)	[-8,98; 0,19]	
Diarrhö							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	5,2 (13,5)	11,8 (25,5)	6,1 (1,5)	-5,93	0,009
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	7,5 (17,7)	18,6 (30,3)	12,0 (1,7)	[-10,37; -1,49]	
a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set) c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Munster für das Fehlen von Werten) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	18,6 (28,1)	23,4 (30,5)	4,1 (1,7)	-4,81	0,053
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	22,6 (30,8)	30,1 (33,9)	8,9 (1,9)	[-9,69; 0,07]	
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Dyspnoe							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	25,5 (20,8)	31,2 (26,6)	5,7 (1,4)	-3,50	0,084
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	25,2 (21,5)	34,6 (27,1)	9,2 (1,5)	[-7,47; 0,47]	
Schmerzen (Brust)							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	18,6 (24,6)	21,8 (28,8)	3,0 (1,7)	-3,04	0,196
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	19,7 (24,7)	25,4 (31,0)	6,0 (1,8)	[-7,65; 1,57]	
Schmerzen (Arm/Schulter)							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	22,0 (28,3)	27,5 (30,7)	6,7 (1,7)	-0,10	0,967
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	19,7 (27,0)	26,7 (31,8)	6,8 (1,9)	[-4,88; 4,68]	
Schmerzen (andere)							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	26,5 (29,4)	30,2 (31,0)	3,5 (1,8)	-3,65	0,143
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	28,1 (30,1)	34,4 (31,7)	7,2 (1,9)	[-8,54; 1,24]	
Husten							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	35,2 (27,8)	40,5 (30,1)	3,4 (1,7)	-2,51	0,302
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	38,7 (27,6)	44,3 (32,0)	5,9 (1,9)	[-7,29; 2,27]	
Hämoptoe							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	4,0 (13,0)	10,2 (26,0)	5,9 (1,5)	-4,37	0,043
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	5,2 (15,6)	15,0 (29,7)	10,3 (1,6)	[-8,61; -0,14]	

a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set  
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set)  
c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC-QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Munster für das Fehlen von Werten) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome							
Mundschmerzen							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	3,8 (12,9)	12,5 (26,6)	8,2 (1,6)	-7,20	0,002
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	4,6 (15,3)	20,2 (31,1)	15,4 (1,7)	[-11,78; -2,62]	
Dysphagie							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	5,9 (17,0)	12,2 (26,6)	6,2 (1,5)	-3,49	0,108
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	5,2 (15,4)	15,4 (29,0)	9,7 (1,6)	[-7,75; 0,77]	
Periphere Neuropathie							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	15,3 (24,0)	25,0 (29,2)	8,3 (1,7)	-6,84	0,004
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	20,2 (26,4)	33,6 (30,9)	15,1 (1,9)	[-11,55; -2,13]	
Alopezie							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	12,4 (24,8)	15,4 (27,2)	4,1 (1,9)	-35,78	<0,001
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	291	291	12,0 (25,0)	51,2 (37,1)	39,9 (2,0)	[-40,82; -30,73]	
a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set) c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

Tabelle 4-22 und Tabelle 4-24 zeigen die Ursache für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12. In Tabelle 4-23 und Tabelle 4-25 werden die Patienten, für die zu Woche 12 keine Werte vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt.

Tabelle 4-22: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N <sup>a</sup> = 331) n (%)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF (N <sup>a</sup> = 293) n (%)
<b>Gründe für das Fehlen von Werten, EORTC QLQ-C30</b>		
Tod <sup>b</sup>	17 (5,1)	21 (7,2)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen <sup>b</sup>	11 (3,3)	9 (3,1)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression <sup>b</sup>	13 (3,9)	14 (4,8)
Studienabbruch aus anderen Gründen <sup>b</sup>	20 (6,0)	35 (11,9)
Patient ist nicht zur Visite erschienen	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	2 (0,6)	2 (0,7)
Andere / Unbekannte Gründe	30 (9,1)	30 (10,2)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	<i>93 (28,1)</i>	<i>111 (37,9)</i>
a: Full-Analysis-Set Population		
b: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie		
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire		

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 12

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =163	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =130
<b>Alter (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	62,1 (9,7)	62,4 (8,9)	62,0 (9,8)	60,4 (10,7)
Median (Spannweite)	62,5 (29,0-82,0)	63,0 (34,0-81,0)	63,0 (30,0-78,0)	60,0 (34,0-82,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
Weiblich	89 (40,1)	61 (37,4)	40 (36,7)	51 (39,2)
Männlich	133 (59,9)	102 (62,6)	69 (63,3)	79 (60,8)
<b>Zeit seit Diagnose (Monate)</b>				
Mittelwert (SD)	19,5 (22,6)	18,0 (14,8)	18,2 (22,9)	14,8 (17,8)
Median (Spannweite)	12,2 (2,8-169,8)	13,6 (2,3-99,2)	10,9 (2,6-169,6)	9,7 (2,8-160,9)
<b>Region, n (%)</b>				
Nicht-Ostasien	171 (77,0)	122 (74,8)	97 (89,0)	114 (87,7)
Ostasien	51 (23,0)	41 (25,2)	12 (11,0)	16 (12,3)
<b>Raucherstatus, n (%)</b>				
Aktiver Raucher/Ex-Raucher	177 (79,7)	122 (74,8)	93 (85,3)	111 (85,4)
Niemals Raucher	45 (20,3)	41 (25,2)	16 (14,7)	19 (14,6)
<p>a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12.  b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12  c. Vorangegangene systemische Therapie</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =163	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =130
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>				
0	85 (38,3)	68 (41,7)	24 (22,0)	27 (20,8)
1	137 (61,7)	95 (58,3)	84 (77,1)	103 (79,2)
≥2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>				
≤IIIA	5 (2,4)	2 (1,2)	2 (1,8)	5 (3,9)
IIIB	11 (5,0)	12 (7,4)	9 (8,3)	9 (6,9)
IV	206 (92,8)	149 (91,4)	98 (89,9)	116 (89,2)
<b>Ausmaß der Metastasierung, n (%)</b>				
M0	16 (7,2)	14 (8,6)	11 (10,1)	14 (10,8)
M1	57 (25,7)	34 (20,9)	31 (28,4)	27 (20,8)
M1A	48 (21,6)	32 (19,6)	14 (12,8)	18 (13,8)
M1B	101 (45,5)	83 (50,9)	53 (48,6)	71 (54,6)
<b>Tumorgröße zu Studienbeginn (mm)</b>				
Patienten mit Daten	219	163	109	129
Mittelwert (SD)	90,2 (59,1)	82,7 (47,6)	116,2 (62,4)	99,1 (59,4)
Median (Spannweite)	78,0 (10,0-345,0)	71,0 (16,0-254,0)	104,0 (13,0-276,0)	82,0 (13,0-290,0)
a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12.				
b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12				
c. Vorangegangene systemische Therapie				
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =163	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =130
<b>Hirnmetastasen, n (%)</b>				
Ja	34 (15,3)	25 (15,3)	18 (16,5)	17 (13,1)
Nein	188 (84,7)	138 (84,7)	91 (83,5)	113 (86,9)
<b>Histologie, n (%)</b>				
Plattenepithelial	47 (21,2)	32 (19,6)	26 (23,9)	27 (20,8)
Nicht-Plattenepithelial	156 (70,3)	115 (70,6)	73 (67,0)	90 (69,2)
Andere	5 (2,3)	1 (0,6)	1 (0,9)	2 (1,5)
Fehlend	13 (5,9)	12 (7,4)	6 (5,5)	10 (7,7)
<b>Ausprägung der PD-L1 Expression, n (%)</b>				
Schwach positiv (TPS=1-49 %)	128 (57,7)	97 (59,5)	72 (66,1)	71 (54,6)
Stark positiv (TPS≥50 %)	94 (42,3)	66 (40,5)	37 (33,9)	59 (45,4)
<b>EGFR-Mutationsstatus, n (%)</b>				
Mutiert	20 (9,0)	15 (9,2)	8 (7,3)	5 (3,8)
Wildtyp	187 (84,2)	136 (83,4)	94 (86,2)	119 (91,5)
Unbestimmt	12 (5,4)	9 (5,5)	3 (2,8)	3 (2,3)
Fehlend	3 (1,4)	3 (1,8)	4 (3,7)	3 (2,3)
<p>a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12.  b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12  c. Vorangegangene systemische Therapie</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =163	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =130
<b>ALK-Translokationsstatus, n (%)</b>				
Mutiert	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,5)
Wildtyp	203 (91,4)	144 (88,3)	93 (85,3)	124 (95,4)
Unbestimmt	14 (6,3)	14 (8,6)	7 (6,4)	2 (1,5)
Fehlend	4 (1,8)	5 (3,1)	8 (7,3)	2 (1,5)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>				
1	164 (73,9)	121 (74,2)	70 (64,2)	85 (65,4)
2	40 (18,0)	29 (17,8)	24 (22,0)	33 (25,4)
≥3	14 (6,4)	12 (7,4)	12 (11,0)	11 (8,5)
<p>a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12.  b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 12  c. Vorangegangene systemische Therapie</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>				

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

Tabelle 4-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N <sup>a</sup> = 331) n (%)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF (N <sup>a</sup> = 291) n (%)
<b>Gründe für das Fehlen von Werten, EORTC QLQ-LC13</b>		
Tod <sup>b</sup>	17 (5,1)	20 (6,9)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen <sup>b</sup>	11 (3,3)	9 (3,1)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression <sup>b</sup>	13 (3,9)	14 (4,8)
Studienabbruch aus anderen Gründen <sup>b</sup>	20 (6,0)	34 (11,7)
Patient ist nicht zur Visite erschienen	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (0,3)	3 (1,0)
Andere / Unbekannte Gründe	30 (9,1)	27 (9,3)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	92 (27,8)	109 (37,5)
a: Full-Analysis-Set Population		
b: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie		
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire		

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =162	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =129
<b>Alter (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	62,1 (9,7)	62,3 (8,8)	62,0 (9,8)	60,6 (10,8)
Median (Spannweite)	62,5 (29,0-82,0)	62,5 (34,0-81,0)	63,0 (30,0-78,0)	60,0 (34,0-82,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
Weiblich	89 (40,1)	61 (37,7)	40 (36,7)	50 (38,8)
Männlich	133 (59,9)	101 (62,3)	69 (63,3)	79 (61,2)
<b>Zeit seit Diagnose (Monate)</b>				
Mittelwert (SD)	19,5 (22,6)	18,0 (14,8)	18,2 (22,9)	14,9 (17,8)
Median (Spannweite)	12,2 (2,8-169,8)	13,5 (2,3-99,2)	10,9 (2,6-169,6)	9,7 (2,8-160,9)
<b>Region, n (%)</b>				
Nicht-Ostasien	171 (77,0)	121 (74,7)	97 (89,0)	113 (87,6)
Ostasien	51 (23,0)	41 (25,3)	12 (11,0)	16 (12,4)
<b>Raucher, n (%)</b>				
Aktiver Raucher/Ex-Raucher	177 (79,7)	121 (74,7)	93 (85,3)	111 (86,0)
Niemals Raucher	45 (20,3)	41 (25,3)	16 (14,7)	18 (14,0)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>				
0	85 (38,3)	67 (41,4)	24 (22,0)	28 (21,7)
1	137 (61,7)	95 (58,6)	84 (77,1)	101 (78,3)
≥ 2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<p>a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-LC13 Subskala zu Woche 12.  b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-LC13 Subskala zu Woche 12  c. Vorangegangene systemische Therapie</p>				
<p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung;  ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =162	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =129
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>				
≤IIIA	5 (2,4)	2 (1,2)	2 (1,8)	5 (3,9)
IIIB	11 (5,0)	12 (7,4)	9 (8,3)	9 (7,0)
IV	206 (92,8)	148 (91,4)	98 (89,9)	115 (89,1)
<b>Ausmaß der Metastasierung, n (%)</b>				
M0	16 (7,2)	14 (8,6)	11 (10,1)	14 (10,9)
M1	57 (25,7)	34 (21,0)	31 (28,4)	26 (20,2)
M1A	48 (21,6)	31 (19,1)	14 (12,8)	19 (14,7)
M1B	101 (45,5)	83 (51,2)	53 (48,6)	70 (54,3)
<b>Tumorgroße zu Studienbeginn</b>				
Patienten mit Daten	219	162	109	128
Mittelwert (SD)	90,2 (59,1)	82,7 (47,8)	116,2 (62,4)	97,2 (57,9)
Median (Spannweite)	78,0 (10,0-345,0)	71,0 (16,0-254,0)	104,0 (13,0-276,0)	82,0 (13,0-290,0)
<b>Hirnmetastasen, n (%)</b>				
Ja	34 (15,3)	25 (15,4)	18 (16,5)	17 (13,2)
Nein	188 (84,7)	137 (84,6)	91 (83,5)	112 (86,8)
<b>Histologie, n (%)</b>				
Plattenepithelial	47 (21,2)	32 (19,8)	26 (23,9)	27 (20,9)
Nicht-plattenepithelial	156 (70,3)	115 (71,0)	73 (67,0)	88 (68,2)
Andere	5 (2,3)	1 (0,6)	1 (0,9)	2 (1,6)
Fehlend	13 (5,9)	11 (6,8)	6 (5,5)	11 (8,5)
a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-LC13 Subskala zu Woche 12.				
b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-LC13 Subskala zu Woche 12				
c. Vorangegangene systemische Therapie				
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =222	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =162	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =109	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =129
<b>Ausprägung der PD-L1 Expression, n (%)</b>				
Schwach positiv (TPS=1-49 %)	128 (57,7)	96 (59,3)	72 (66,1)	71 (55,0)
Stark positiv (TPS≥50 %)	94 (42,3)	66 (40,7)	37 (33,9)	58 (45,0)
<b>EGFR-Mutationsstatus, n (%)</b>				
Mutiert	20 (9,0)	15 (9,3)	8 (7,3)	5 (3,9)
Wildtyp	187 (84,2)	135 (83,3)	94 (86,2)	118 (91,5)
Unbestimmt	12 (5,4)	9 (5,6)	3 (2,8)	3 (2,3)
Unbekannt	3 (1,4)	3 (1,9)	4 (3,7)	3 (2,3)
<b>ALK-Translokationsstatus, n (%)</b>				
Mutiert	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,6)
Wildtyp	203 (91,4)	143 (88,3)	93 (85,3)	123 (95,3)
Unbestimmt	14 (6,3)	14 (8,6)	7 (6,4)	2 (1,6)
Unbekannt	4 (1,8)	5 (3,1)	8 (7,3)	2 (1,6)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>				
1	164 (73,9)	120 (74,1)	70 (64,2)	84 (65,1)
2	40 (18,0)	29 (17,9)	24 (22,0)	33 (25,6)
≥3	14 (6,4)	12 (7,4)	12 (11,0)	11 (8,6)
a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem Wert auf min. einer EORTC QLQ-LC13 Subskala zu Woche 12.				
b. Non-Completers: Patienten ohne validen Wert auf min. einer EORTC QLQ-LC13 Subskala zu Woche 12				
c. Vorangegangene systemische Therapie				
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase				

*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.*

Keine Meta-Analyse, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht anwendbar.

#### **4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 010	<p>Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die Visual Analog Scale (VAS) des eEQ-5D herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur Operationalisierung „Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung“ die mittlere Änderung der Werte des eEORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zur Woche 12 dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden.</p> <p>Der <b>EORTC QLQ-C30</b> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (34) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16, 22).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der <b>EuroQoL-5D (EQ-5D)</b> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (12). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (35).</p> <p>Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Innerhalb der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), wird eine Veränderung von 7 bis 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (19).</p>
	<p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; eEORTC QLQ: Electronic European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; eEQ-5D: Electronic EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
KEYNOTE 010						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
<p>*Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>ITT: Intention to Treat; eEORTC QLQ: elektronischer European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Rücklaufquote zu Woche 12 liegt unter 70 % (eEORTC QLQ-C30: 71,9 % im Pembrolizumab-Arm und 62,1 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,8 %; EQ-5D VAS: 74,2 % im Pembrolizumab-Arm und 55,9 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 18,3 %), wird trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden und Methoden zum Ersetzen fehlender Werte das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	331	148 (44,7)	20,3 [16,1;36,1]	293	116 (39,6)	20,4 [13,1;27,3]	1,00 [0,78;1,28]	0,993
Körperliche Funktion	331	131 (39,6)	37,7 [19,3;47,3]	293	108 (36,9)	24,1 [18,9;25,3]	0,93 [0,72;1,20]	0,584
Rollenfunktion	331	159 (48,0)	14,0 [9,9;24,6]	293	127 (43,3)	13,9 [12,1;24,0]	1,00 [0,79;1,27]	0,982
Emotionale Funktion	331	91 (27,5)	42,9 [36,6;69,6]	293	62 (21,2)	Not reached [-;-]	1,06 [0,76;1,46]	0,744
Kognitive Funktion	331	130 (39,3)	36,3 [18,1;-]	293	96 (32,8)	32,3 [24,0;40,4]	1,08 [0,83;1,40]	0,580
Soziale Funktion	331	132 (39,9)	36,6 [18,0;42,1]	293	106 (36,2)	27,1 [13,3;-]	0,96 [0,74;1,24]	0,762
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	306	190 (62,1)	9,9 [6,3;15,0]	255	161 (63,1)	12,0 [9,1;13,1]	0,89 [0,72;1,10]	0,267
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	306	201 (65,7)	6,4 [6,1;10,9]	255	170 (66,7)	10,6 [7,6;12,3]	0,91 [0,74;1,11]	0,344
<p>a: Anzahl an Patienten: full analysis set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p>								
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1								

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (MNAR, Woche 12)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	331	165 (49,8)	12,1 [12,0;14,3]	293	163 (55,6)	12,0 [6,9;12,3]	0,86 [0,69;1,08]	0,185
Körperliche Funktion	331	151 (45,6)	12,4 [12,0;-]	293	156 (53,2)	12,1 [12,0;12,9]	0,85 [0,67;1,07]	0,171
Rollenfunktion	331	186 (56,2)	6,6 [6,1;12,1]	293	183 (62,5)	6,6 [6,1;12,0]	0,87 [0,71;1,08]	0,213
Emotionale Funktion	331	118 (35,6)	14,3 [13,0;-]	293	127 (43,3)	12,9 [12,3;-]	0,76 [0,59;1,00]	0,046
Kognitive Funktion	331	163 (49,2)	12,3 [12,0;14,3]	293	155 (52,9)	12,0 [9,1;12,4]	0,88 [0,70;1,10]	0,257
Soziale Funktion	331	157 (47,4)	12,3 [12,1;-]	293	169 (57,7)	9,4 [6,1;12,0]	0,75 [0,60;0,94]	0,012
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	306	146 (47,7)	12,4 [10,6;-]	255	110 (43,1)	12,6 [12,1;-]	1,17 [0,91;1,52]	0,216
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	306	166 (54,2)	7,1 [6,1;13,0]	255	123 (48,2)	12,3 [12,0;13,9]	1,20 [0,94;1,52]	0,143
a: Anzahl an Patienten: full analysis set b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1								

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel (Tabelle 4-28). Die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zur Woche 12 werden in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 ergänzend dargestellt.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus/LQ							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	62,4 (21,0)	65,3 (19,9)	-1,2 (1,3)	2,65	0,160
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	61,9 (21,3)	62,4 (18,7)	-3,8 (1,5)	[-1,05; 6,36]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	73,9 (21,4)	77,0 (20,7)	-2,8 (1,2)	2,37	0,192
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	75,9 (18,8)	73,9 (19,1)	-5,2 (1,4)	[-1,19; 5,94]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	71,3 (29,0)	75,2 (27,3)	-1,0 (1,7)	4,08	0,105
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	72,4 (29,5)	70,9 (26,9)	-5,1 (2,0)	[-0,86; 9,02]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	77,2 (21,3)	82,9 (19,7)	2,2 (1,2)	-0,53	0,760
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	75,7 (22,4)	82,0 (17,3)	2,7 (1,3)	[-3,93; 2,87]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	86,0 (17,9)	86,4 (16,5)	-1,9 (1,1)	-0,19	0,911
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	86,3 (16,4)	85,9 (17,2)	-1,8 (1,3)	[-3,51; 3,13]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	73,9 (27,0)	79,2 (24,4)	-0,1 (1,5)	2,33	0,302
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	76,1 (27,4)	76,5 (24,3)	-2,4 (1,8)	[-2,10; 6,75]	
EQ-5D VAS							
Gesundheitszustandswertung							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	306	306	69,8 (18,4)	74,8 (14,9)	1,5 (1,1)	2,72	0,088
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	255	255	67,5 (19,6)	68,8 (17,2)	-1,2 (1,3)	[-0,41; 5,84]	
a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set) c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)							
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 12 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR)

Studie: KEYNOTE 010	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 12 (SE) <sup>c</sup>	Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
						Mittelwert-differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus/LQ							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	62,6 (21,1)	58,2 (24,8)	-4,2 (1,3)	4,44	0,023
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	61,1 (22,1)	53,0 (24,7)	-8,6 (1,5)	[0,62; 8,26]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	74,2 (21,5)	69,1 (27,3)	-5,3 (1,3)	5,03	0,010
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	74,5 (20,4)	64,2 (27,0)	-10,3 (1,5)	[1,22; 8,84]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	71,5 (28,9)	66,9 (31,6)	-4,4 (1,7)	5,80	0,016
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	70,5 (30,4)	60,5 (31,6)	-10,2 (1,9)	[1,08; 10,53]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	77,2 (21,4)	74,6 (27,3)	-2,5 (1,5)	2,27	0,294
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	74,7 (23,0)	70,9 (28,1)	-4,8 (1,6)	[-1,97; 6,50]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	86,0 (18,0)	78,7 (25,8)	-7,0 (1,5)	1,90	0,377
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	85,2 (17,8)	76,4 (28,0)	-8,9 (1,6)	[-2,32; 6,12]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	331	331	74,1 (26,9)	71,0 (30,0)	-3,5 (1,6)	5,30	0,027
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	293	293	74,4 (28,4)	65,8 (30,8)	-8,8 (1,8)	[0,60; 10,00]	
EQ-5D VAS							
Gesundheitszustandswertung							
Pembrolizumab 2 mg/kg KG	306	306	69,8 (18,4)	70,2 (17,1)	1,1 (1,0)	1,08	0,455
Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	255	255	67,2 (19,2)	68,0 (17,1)	0,0 (1,2)	[-1,75; 3,91]	
<p>a: Anzahl der Patienten: full-analysis-set</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set)</p> <p>c: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>							

Tabelle 4-22 und Tabelle 4-32 zeigen die Ursache für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 und ED-5D zu Woche 12. In Tabelle 4-23 und Tabelle 4-33 werden die Patienten, für die zu Woche 12 keine Werte vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt.

Tabelle 4-32: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 12

<b>Studie: KEYNOTE 010</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N<sup>a</sup> = 306)</b>	<b>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF (N<sup>a</sup> = 255)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gründe für das Fehlen von Werten, EQ-5D</b>		
Tod <sup>b</sup>	9 (2,9)	4 (1,6)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen <sup>b</sup>	4 (1,3)	6 (2,4)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression <sup>b</sup>	11 (3,6)	11 (4,3)
Studienabbruch aus anderen Gründen <sup>b</sup>	13 (4,3)	25 (9,8)
Patient ist nicht zur Visite erschienen	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere / Unbekannte Gründe	57 (18,6)	60 (23,5)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	<i>94 (30,7)</i>	<i>106 (41,6)</i>
a: Full-Analysis-Set Population		
b: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie		
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions		

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

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 12

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =199	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =133	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =107	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =122
<b>Alter (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	62,5 (9,6)	62,9 (8,9)	61,2 (9,7)	60,8 (9,8)
Median (Spannweite)	63,0 (38,0-82,0)	63,0 (34,0-81,0)	62,0 (29,0-78,0)	61,5 (34,0-82,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
Weiblich	81 (40,7)	52 (39,1)	38 (35,5)	47 (38,5)
Männlich	118 (59,3)	81 (60,9)	69 (64,5)	75 (61,5)
<b>Zeit seit Diagnose (Monate)</b>				
Mittelwert (SD)	19,7 (23,0)	17,9 (15,3)	18,7 (23,8)	15,8 (17,8)
Median (Spannweite)	12,3 (2,8-169,8)	13,2 (2,3-99,2)	11,5 (3,0-169,6)	11,0 (2,8-160,9)
<b>Region, n (%)</b>				
Nicht- Ostasien	154 (77,4)	95 (71,4)	92 (86,0)	107 (87,7)
Ostasien	45 (22,6)	38 (28,6)	15 (14,0)	15 (12,3)
<b>Raucher, n (%)</b>				
Aktiver Raucher/Ex-Raucher	160 (80,4)	97 (72,9)	87 (81,3)	104 (85,2)
Niemals Raucher	39 (19,6)	36 (27,1)	20 (18,7)	18 (14,8)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>				
0	78 (39,2)	61 (45,9)	28 (26,2)	27 (22,1)
1	121 (60,8)	72 (54,1)	79 (73,8)	95 (77,9)
≥ 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem EQ-5D Wert zu Woche 12.  b. Non-Completers: Patienten ohne validen EQ-5D Wert zu Woche 12.  c. Vorangegangene systemische Therapie</p>				
EuroQoL-5 Dimensions; mg; Milligramm; kg; Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =199	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =133	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =107	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =122
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>				
≤ IIIA	5 (2,5)	2 (1,5)	2 (1,9)	5 (4,1)
IIIB	10 (5,0)	10 (7,5)	4 (3,7)	10 (8,2)
IV	184 (92,5)	121 (91,0)	101 (94,4)	107 (87,7)
<b>Ausmaß der Metastasierung, n (%)</b>				
M0	15 (7,5)	12 (9,0)	6 (5,6)	15 (12,3)
M1	55 (27,6)	25 (18,8)	27 (25,2)	28 (23,0)
M1A	42 (21,1)	28 (21,1)	18 (16,8)	19 (15,6)
M1B	87 (43,7)	68 (51,1)	56 (52,3)	60 (49,2)
<b>Tumgröße zu Studienbeginn</b>				
Patienten mit Daten	196	133	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	88,4 (59,4)	83,4 (47,4)	112,5 (61,0)	88,3 (50,8)
Median (Spannweite)	76,0 (10,0-345,0)	71,0 (16,0-254,0)	101,0 (13,0-276,0)	74,5 (13,0-240,0)
<b>Hirnmetastasen, n (%)</b>				
Ja	27 (13,6)	18 (13,5)	22 (20,6)	19 (15,6)
Nein	172 (86,4)	115 (86,5)	85 (79,4)	103 (84,4)
<b>Histologie, n (%)</b>				
Plattenepithelial	38 (19,1)	22 (16,5)	27 (25,2)	29 (23,8)
Nicht-plattenepithelial	142 (71,4)	99 (74,4)	73 (68,2)	80 (65,6)
Andere	5 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,8)
Fehlend	13 (6,5)	10 (7,5)	3 (2,8)	10 (8,2)
a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem EQ-5D Wert zu Woche 12. b. Non-Completers: Patienten ohne validen EQ-5D Wert zu Woche 12. c. Vorangegangene systemische Therapie				
EuroQoL-5 Dimensions; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase				

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 12 (Fortsetzung)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 010			
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>a</sup> =199	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>a</sup> =133	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N <sup>b</sup> =107	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF N <sup>b</sup> =122
<b>Ausprägung der PD-L1 Expression, n (%)</b>				
Schwach positiv (TPS=1-49 %)	110 (55,3)	77 (57,9)	72 (67,3)	67 (54,9)
Stark positiv (TPS≥50 %)	89 (44,7)	56 (42,1)	35 (32,7)	55 (45,1)
<b>EGFR-Mutationsstatus, n (%)</b>				
Mutiert	16 (8,0)	12 (9,0)	11 (10,3)	4 (3,3)
Wildtyp	169 (84,9)	113 (85,0)	90 (84,1)	112 (91,8)
Unbestimmt	11 (5,5)	7 (5,3)	4 (3,7)	2 (1,6)
Fehlend	3 (1,5)	1 (0,8)	2 (1,9)	4 (3,3)
<b>ALK-Translokationsstatus, n (%)</b>				
Mutiert	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Wildtyp	181 (91,0)	118 (88,7)	96 (89,7)	116 (95,1)
Unbestimmt	13 (6,5)	12 (9,0)	7 (6,5)	2 (1,6)
Fehlend	4 (2,0)	3 (2,3)	4 (3,7)	3 (2,5)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>				
1	148 (74,4)	102 (76,7)	70 (65,4)	82 (67,2)
2	35 (17,6)	21 (15,8)	24 (22,4)	29 (23,8)
≥3	12 (6,0)	9 (6,8)	10 (9,3)	10 (8,2)
a. Completers: Patienten in der Full Analysis Set Population, mit validem EQ-5D Wert zu Woche 12.				
b. Non-Completers: Patienten ohne validen EQ-5D Wert zu Woche 12.				
c. Vorangegangene systemische Therapie				
EuroQoL-5 Dimensions; mg; Milligramm; kg; Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SD: Standardabweichung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase				

*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.*

Keine Meta-Analyse, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht anwendbar.

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.

#### **4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – 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.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 010	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Pembrolizumab oder Docetaxel) erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurde zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen</li> </ul> <p>Ergänzend werden Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)<sup>a</sup> dargestellt.</p>
	<p>a: Liste von PTs mit potentiell immunologischer Ursache. Diese Liste wurde vom Sponsor entwickelt basierend auf der Monitorierung des Sicherheitsprofil vom Pembrolizumab im Rahmen des Studienprogramms entwickelt und enthält AEOSI terms die mit Hilfe der MedDRA PTs identifiziert werden.</p>
	<p>APaT: All Patients as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; AEOSI: Adverse Events of Special Interest</p>

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
KEYNOTE 010						
UE	niedrig	nein	ja*	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja*	ja	nein	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja*	ja	nein	hoch
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	niedrig	nein	ja*	ja	nein	hoch
UE nach SOC	niedrig	nein	ja*	ja	nein	hoch
Immunvermittelte UE (AEOSI)	niedrig	nein	ja*	ja	nein	hoch
*APaT-Population						
ITT: Intention to Treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; AEOSI: AEs of special interest; APaT: All Patients as Treated						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Analyse des Endpunkts wurden alle Ereignisse unter Behandlung mit Pembrolizumab und Docetaxel einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei unerwünschten Ereignissen und von bis zu 90 Tagen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten

hatten, berücksichtigt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Trotz der Anwendung von geeigneten statistischen Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab verzerren.

*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.*

### Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Unerwünschte Ereignisse	339	331 (97,6)	2,6 [2,0;3,0]	309	297 (96,1)	0,9 [0,7;1,0]	0,52 [0,44;0,61]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	339	115 (33,9)	68,6 [45,1;-]	309	107 (34,6)	Not reached [43,1;-]	0,83 [0,63;1,08]	0,164
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	339	158 (46,6)	31,1 [21,3;45,1]	309	173 (56,0)	10,3 [8,0;13,7]	0,54 [0,43;0,67]	< 0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	339	28 (8,3)	Not reached [-;-]	309	42 (13,6)	Not reached [-;-]	0,37 [0,22;0,62]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Miligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 010 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie (HR=0,52; 95 %-KI: [0,44; 0,61];  $p<0,001$ ). Trotz der längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab (mediane Behandlungsdauer: 3,5 Monate vs. 2,0 Monate) war die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 97,6 % vs. 96,1 % (Tabelle 4-36) (Abbildung 6).

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

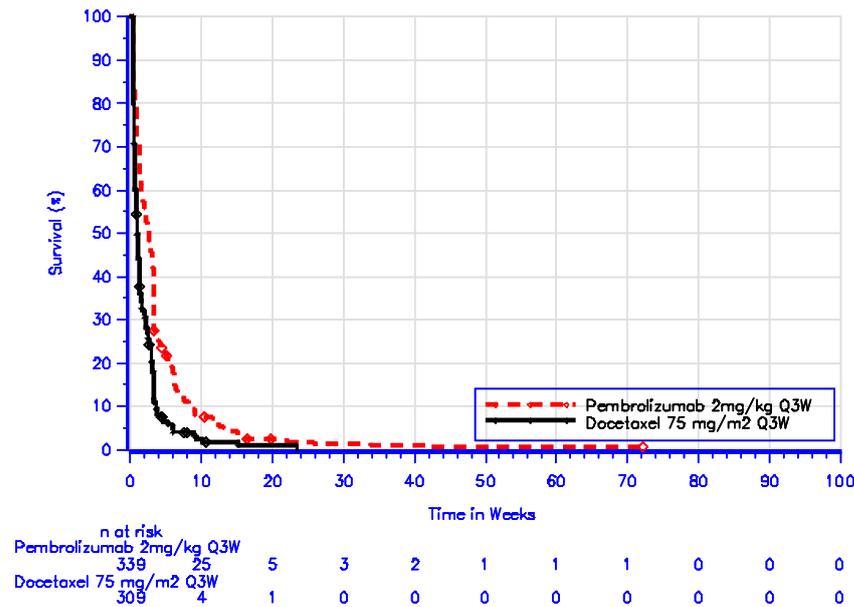
Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel (HR=0,83; 95 %-KI: [0,63; 1,08];  $p=0,164$ ). Trotz der längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab (mediane Behandlungsdauer: 3,5 Monate vs. 2,0 Monate) war die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 33,9 % vs. 34,6 % (Tabelle 4-36) (Abbildung 7).

***Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)***

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 010 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67];  $p<0,001$ ). Unter Pembrolizumab tritt ein schweres unerwünschtes Ereignis deutlich später auf als unter Docetaxel (Mediane Zeit 31,1 Wochen im Pembrolizumab-Arm und 10,3 Wochen im Docetaxel-Arm). Trotz der längeren Behandlungsdauer unter Pembrolizumab (Mediane Behandlungsdauer: 3,5 Monate vs. 2,0 Monate) war die Häufigkeit der Ereignisse niedriger: Im Pembrolizumab-Arm traten bei 46,6 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse auf, im Docetaxel-Arm bei 56,0 % der Patienten (Tabelle 4-36) (Abbildung 8).

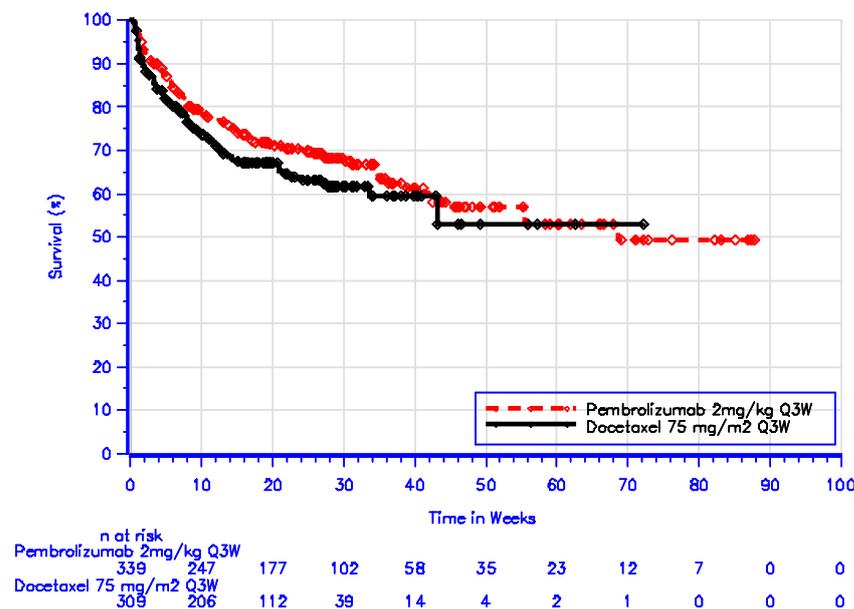
***Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen***

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 010 brechen unter Pembrolizumab trotz der längeren medianen Behandlungsdauer (3,5 Monate vs. 2 Monate) weniger Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab als unter Docetaxel (8,3 % vs. 13,6 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist zugunsten von Pembrolizumab statistisch signifikant (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62];  $p<0,001$ ) (Tabelle 4-36) (Abbildung 9).



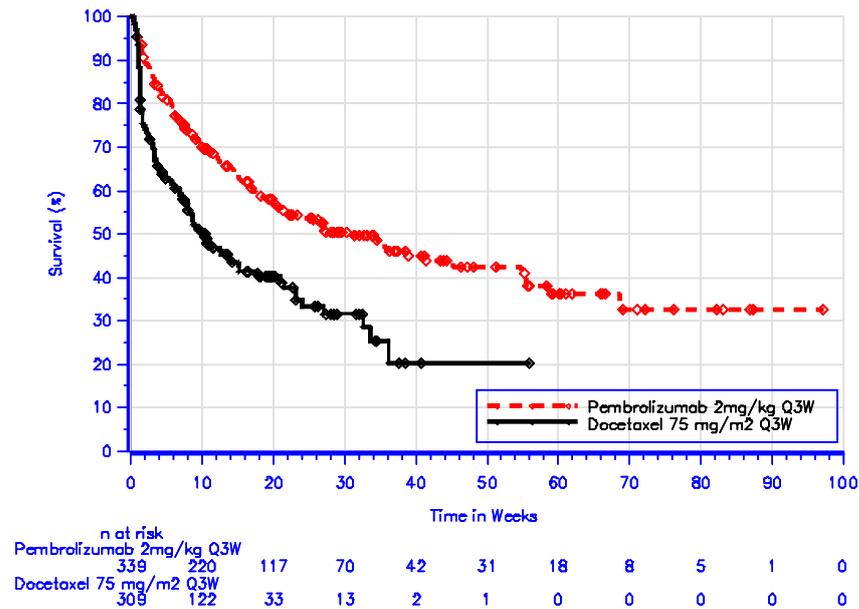
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 6: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 010



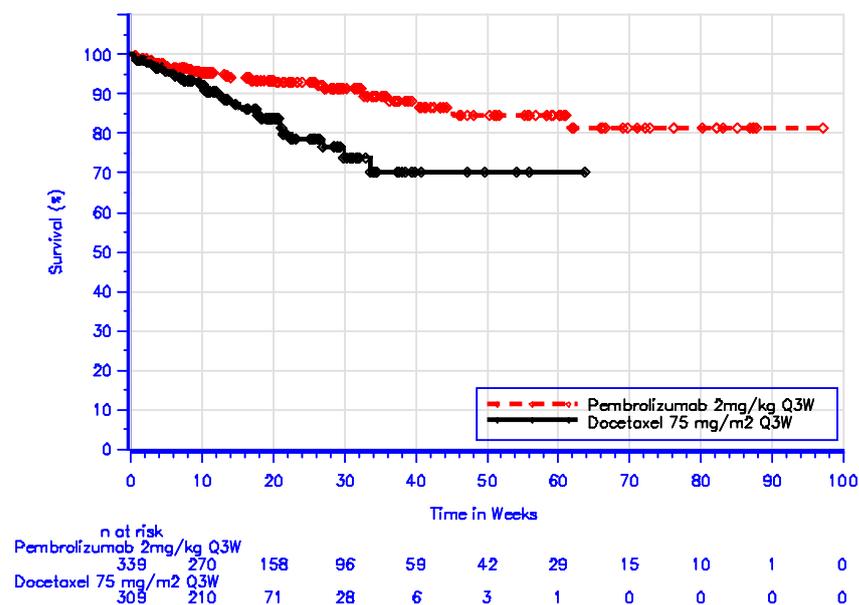
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 7: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 010



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 8: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 010



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 9: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 010

**Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse**

Für die Systemorganklassen, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Preferred Terms) beschrieben. Die MedDRA Preferred Terms „Progression einer Neubildung“, „Progression eines malignen Neoplasmas“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden nicht berücksichtigt.

**Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	339	53 (15,6)	Not reached [-;-]	309	114 (36,9)	39,6 [18,7;-]	0,30 [0,22;0,43]	<0,001
Herzerkrankungen	339	27 (8,0)	Not reached [-;-]	309	18 (5,8)	Not reached [-;-]	0,96 [0,52;1,79]	0,903
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	339	1 (0,3)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	339	4 (1,2)	Not reached [-;-]	309	13 (4,2)	Not reached [-;-]	0,19 [0,05;0,67]	0,010
Endokrine Erkrankungen	339	39 (11,5)	Not reached [-;-]	309	6 (1,9)	Not reached [-;-]	4,89 [2,02;11,87]	<0,001
Augenerkrankungen	339	33 (9,7)	Not reached [-;-]	309	28 (9,1)	Not reached [38,1;-]	0,75 [0,44;1,26]	0,273
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	339	190 (56,0)	13,0 [9,9;17,3]	309	188 (60,8)	6,1 [3,7;9,0]	0,66 [0,54;0,81]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	339	184 (54,3)	15,7 [12,1;19,1]	309	208 (67,3)	6,3 [4,0;8,3]	0,56 [0,46;0,69]	<0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	339	6 (1,8)	Not reached [-;-]	309	1 (0,3)	Not reached [-;-]	4,61 [0,55;38,43]	0,158
Erkrankungen des Immunsystems	339	7 (2,1)	Not reached [-;-]	309	9 (2,9)	Not reached [-;-]	0,47 [0,16;1,37]	0,167
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	339	123 (36,3)	34,6 [29,3;52,9]	309	106 (34,3)	22,4 [19,0;42,1]	0,76 [0,58;1,00]	0,051
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	339	27 (8,0)	Not reached [79,7;-]	309	29 (9,4)	Not reached [-;-]	0,54 [0,31;0,95]	0,033

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

(Fortsetzung)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Untersuchungen	339	100 (29,5)	Not reached [49,1;-]	309	64 (20,7)	Not reached [-;-]	1,12 [0,81;1,54]	0,504
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	339	147 (43,4)	29,9 [23,3;67,3]	309	112 (36,2)	27,0 [22,7;-]	0,99 [0,77;1,28]	0,951
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	339	137 (40,4)	33,4 [26,3;47,3]	309	112 (36,2)	32,4 [24,3;57,3]	0,83 [0,64;1,07]	0,158
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	339	13 (3,8)	Not reached [-;-]	309	11 (3,6)	Not reached [-;-]	0,93 [0,41;2,10]	0,864
Erkrankungen des Nervensystems	339	105 (31,0)	62,1 [43,6;-]	309	120 (38,8)	24,1 [18,0;-]	0,53 [0,40;0,69]	<0,001
Psychiatrische Erkrankungen	339	51 (15,0)	Not reached [-;-]	309	36 (11,7)	Not reached [-;-]	1,07 [0,69;1,65]	0,754
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	339	24 (7,1)	Not reached [-;-]	309	13 (4,2)	Not reached [-;-]	1,23 [0,61;2,47]	0,564
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	339	8 (2,4)	Not reached [-;-]	309	8 (2,6)	Not reached [-;-]	0,54 [0,19;1,52]	0,241
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	339	184 (54,3)	15,1 [10,0;22,0]	309	144 (46,6)	18,1 [12,6;23,4]	1,07 [0,85;1,33]	0,580
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	339	104 (30,7)	52,6 [41,7;-]	309	148 (47,9)	13,3 [9,1;21,3]	0,40 [0,31;0,52]	<0,001
Gefäßerkrankungen	339	45 (13,3)	Not reached [-;-]	309	41 (13,3)	Not reached [-;-]	0,73 [0,47;1,13]	0,162

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In den folgenden Systemorganklassen zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-37).

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,6 % vs. 36,9 %; HR=0,30; 95 %-KI: [0,22; 0,43]; p<0,001)

- Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
  - Anämie (10,3 % vs. 19,4 %)
  - Neutropenie (0,3 % vs. 16,2 %)
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (1,2 % vs. 4,2 %; HR=0,19; 95 %-KI: [0,05;0,67]; p=0,010)
  - Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - keine
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (56,0 % vs. 60,8 %; HR=0,66; 95 %-KI: [0,54;0,81]; p<0,001)
  - Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - Verstopfung (16,2 % vs. 12,3 %)
    - Diarrhö (15,6 % vs. 25,9 %)
    - Übelkeit (21,8 % vs. 18,4 %)
    - Stomatitis (5,6 % vs. 14,9 %)
    - Erbrechen (13,3 % vs. 10,4 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (54,3 % vs. 67,3 %; HR=0,56; 95 %-KI: [0,46;0,69]; p<0,001)
  - Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - Asthenie (11,2 % vs. 15,2 %)
    - Erschöpfung (26,8 % vs. 32,0 %)
    - Ödem peripher (8,8 % vs. 10,7 %)
    - Fieber (12,1 % vs. 14,2 %)
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (8,0 % vs. 9,4 %; HR=0,54; 95 %-KI: [0,31;0,95]; p=0,033)
  - Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - keine
- Erkrankungen des Nervensystems (31,0 % vs. 38,8 %; HR=0,53; 95 %-KI: [0,40;0,69]; p<0,001)
  - Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):

- Kopfschmerzen (10,6 % vs. 6,1 %)
- periphere Neuropathie (1,8 % vs. 11,7 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (30,7 % vs. 47,9 %; HR=0,40; 95 %-KI: [0,31;0,52]; p<0,001)
  - Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - Alopezie (1,5 % vs. 34,0 %)
    - Ausschlag (12,1 % vs. 7,1 %)

In der KEYNOTE 010 Studie zeichnet sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Pembrolizumab in der Systemorganklasse Endokrine Erkrankungen ab. (11,5 % vs. 1,9 %; HR=4,89; 95 %-KI: [2,02; 11,87]; p<0,001; Preferred Terms mit  $\geq 10$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme: keine). Alle weiteren Systemorganklassen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignissen (%) <sup>a</sup>	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignissen (%) <sup>a</sup>	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	339 5 (1,5)	Not reached [-;-]	309 19 (6,1)	Not reached [-;-]	0,19 [0,07;0,52]	0,001		
Herzerkrankungen	339 14 (4,1)	Not reached [-;-]	309 8 (2,6)	Not reached [-;-]	1,26 [0,52;3,06]	0,609		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	339 1 (0,3)	Not reached [-;-]	309 0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	339 0 (0,0)	Not reached [-;-]	309 0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/		
Endokrine Erkrankungen	339 2 (0,6)	Not reached [-;-]	309 0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/		
Augenerkrankungen	339 0 (0,0)	Not reached [-;-]	309 0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	339 11 (3,2)	Not reached [-;-]	309 13 (4,2)	Not reached [-;-]	0,81 [0,36;1,84]	0,614		

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; /: Schätzung nicht möglich (Cox-Modell ist nicht konvergiert); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

(Fortsetzung)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	339	14 (4,1)	Not reached [-;-]	309	10 (3,2)	Not reached [-;-]	1,14 [0,50;2,57]	0,759
Leber- und Gallenerkrankungen	339	2 (0,6)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen des Immunsystems	339	1 (0,3)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	339	29 (8,6)	Not reached [-;-]	309	38 (12,3)	Not reached [-;-]	0,60 [0,36;0,98]	0,041
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	339	5 (1,5)	Not reached [-;-]	309	6 (1,9)	Not reached [-;-]	0,54 [0,15;1,92]	0,339
Untersuchungen	339	6 (1,8)	Not reached [-;-]	309	1 (0,3)	Not reached [-;-]	4,40 [0,51;37,73]	0,177
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	339	5 (1,5)	Not reached [-;-]	309	8 (2,6)	Not reached [-;-]	0,55 [0,18;1,69]	0,295
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	339	10 (2,9)	Not reached [-;-]	309	4 (1,3)	Not reached [-;-]	2,16 [0,68;6,90]	0,193
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	339	4 (1,2)	Not reached [-;-]	309	2 (0,6)	Not reached [-;-]	1,61 [0,29;8,93]	0,585
Erkrankungen des Nervensystems	339	8 (2,4)	Not reached [-;-]	309	4 (1,3)	Not reached [-;-]	1,18 [0,33;4,21]	0,793
Psychiatrische Erkrankungen	339	4 (1,2)	Not reached [-;-]	309	2 (0,6)	Not reached [-;-]	1,65 [0,30;9,03]	0,566
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	339	4 (1,2)	Not reached [-;-]	309	3 (1,0)	Not reached [-;-]	1,11 [0,24;5,09]	0,889
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	339	0 (0,0)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	339	33 (9,7)	Not reached [-;-]	309	24 (7,8)	Not reached [-;-]	1,07 [0,62;1,82]	0,816

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; /: Schätzung nicht möglich (Cox-Modell ist nicht konvergiert); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

(Fortsetzung)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>			N <sup>a</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	339	1 (0,3)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Gefäßerkrankungen	339	6 (1,8)	Not reached [-;-]	309	5 (1,6)	Not reached [-;-]	1,05 [0,32;3,46]	0,932

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; /: Schätzung nicht möglich (Cox-Modell ist nicht konvergiert); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In den folgenden Systemorganklassen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-38):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1,5 % vs. 6,1 %; HR=0,19; 95 %-KI: [0,07;0,52]; p=0,001)
  - Preferred Terms mit  $\geq 1$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - febrile Neutropenie (0,3 % vs. 3,6 %)
    - Neutropenie (0,0 % vs. 3,6 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,6 % vs. 12,3 %; HR=0,60; 95 %-KI: [0,36;0,98]; p<0,041)
  - Preferred Terms mit  $\geq 1$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - Bronchitis (0,3 % vs. 1 %)
    - Lungeninfektion (0,6 % vs. 1 %)
    - Pneumonie (4,4 % vs. 5,2 %)
    - Atemwegsinfektion (0,9 % vs. 1 %)
    - Infektion der oberen Atemwege (0,0 % vs. 1 %)

Alle weiteren Systemorganklassen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis N <sup>a</sup>	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N <sup>a</sup>	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	339	13 (3,8)	Not reached [-;-]	309	64 (20,7)	Not reached [-;-]	0,14 [0,07;0,25]	<0,001
Herzerkrankungen	339	12 (3,5)	Not reached [-;-]	309	7 (2,3)	Not reached [-;-]	0,85 [0,31;2,29]	0,743
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	339	1 (0,3)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	339	0 (0,0)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Endokrine Erkrankungen	339	1 (0,3)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Augenerkrankungen	339	1 (0,3)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	339	21 (6,2)	Not reached [-;-]	309	24 (7,8)	Not reached [43,1;-]	0,69 [0,38;1,26]	0,224
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	339	33 (9,7)	Not reached [-;-]	309	35 (11,3)	Not reached [36,1;-]	0,66 [0,40;1,07]	0,092
Leber- und Gallenerkrankungen	339	3 (0,9)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen des Immunsystems	339	2 (0,6)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	339	31 (9,1)	Not reached [-;-]	309	42 (13,6)	Not reached [-;-]	0,49 [0,30;0,80]	0,004
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	339	4 (1,2)	Not reached [-;-]	309	6 (1,9)	Not reached [-;-]	0,33 [0,08;1,40]	0,133
Untersuchungen	339	14 (4,1)	Not reached [-;-]	309	28 (9,1)	Not reached [-;-]	0,34 [0,18;0,66]	0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	339	24 (7,1)	Not reached [-;-]	309	18 (5,8)	Not reached [-;-]	0,93 [0,50;1,74]	0,821
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	339	13 (3,8)	Not reached [-;-]	309	5 (1,6)	Not reached [-;-]	1,93 [0,68;5,47]	0,214

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; /: Schätzung nicht möglich (Cox-Modell ist nicht konvergiert); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

(Fortsetzung)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens- zeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens- zeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	339	8 (2,4)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen des Nervensystems	339	9 (2,7)	Not reached [-;-]	309	10 (3,2)	Not reached [-;-]	0,49 [0,19;1,29]	0,148
Psychiatrische Erkrankungen	339	7 (2,1)	Not reached [-;-]	309	1 (0,3)	Not reached [-;-]	4,67 [0,57;38,37]	0,152
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	339	6 (1,8)	Not reached [-;-]	309	1 (0,3)	Not reached [-;-]	4,55 [0,53;38,99]	0,167
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	339	0 (0,0)	Not reached [-;-]	309	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	339	41 (12,1)	Not reached [-;-]	309	22 (7,1)	Not reached [-;-]	1,25 [0,73;2,13]	0,418
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	339	3 (0,9)	Not reached [-;-]	309	5 (1,6)	Not reached [-;-]	0,48 [0,11;2,01]	0,313
Gefäßerkrankungen	339	15 (4,4)	Not reached [-;-]	309	8 (2,6)	Not reached [-;-]	1,18 [0,48;2,88]	0,724

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung).  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; /: Schätzung nicht möglich (Cox-Modell ist nicht konvergiert); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In den folgenden Systemorganklassen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Tabelle 4-39):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
(3,8 % vs. 20,7 %; HR=0,14; 95 %-KI: [0,07;0,25]; p<0,001)
  - Preferred Terms mit  $\geq 2$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - Anämie (2,9 % vs. 2,3 %)
    - febrile Neutropenie (0,3 % vs. 5,5 %)
    - Leukopenie (0,0 % vs. 2,6 %)

- Neutropenie (0,0 % vs. 13,6 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (9,1 % vs. 13,6 %; HR=0,49; 95 %-KI: [0,30;0,80]; p=0,004)
  - Preferred Terms mit  $\geq 2$  % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (28):
    - Pneumonie (4,1 % vs. 5,5 %)

Alle weiteren Systemorganklassen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, AEOSI***

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	339	73 (21,5)	Not reached [-;-]	309	28 (9,1)	Not reached [-;-]	1,96 [1,26;3,06]	0,003
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	339	22 (6,5)	Not reached [-;-]	309	5 (1,6)	Not reached [-;-]	3,49 [1,31;9,30]	0,012
Zeit bis zum Eintreten eines Schwere AEOSI CTCAE-Grad 3-5	339	21 (6,2)	Not reached [-;-]	309	4 (1,3)	Not reached [-;-]	3,71 [1,26;10,97]	0,018

a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated  
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
 c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)  
 d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; AEOSI: AEs of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In der KEYNOTE 010 Studie zeichnet sich für die Endpunkte Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad 3-5 ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Pembrolizumab ab.

*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.*

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **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.*

Im Folgenden werden die in Tabelle 4-41 aufgelisteten Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen berichtet. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit ALK-Translokation (Pembrolizumab-Arm: n=2; Docetaxel-Arm: n=2; Tabelle 4-10), wurde für dieses Merkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-41: Übersicht Subgruppenanalysen- Studie KEYNOTE 010

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus <sup>a</sup> (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc
Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
Raucherstatus (aktiver Raucher/Ex-Raucher vs. Nieraucher)	Präspezifiziert	Nicht durchgeführt
EGFR-Mutationsstatus (Mutiert vs. Wildtyp)	Präspezifiziert	Post hoc
ALK-Translokationsstatus (Mutiert vs. Wildtyp)	Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit ALK-Translokation nicht durchgeführt (n=4).	
Histologie (Plattenepithelial vs. Nicht- Plattenepithelial)	Post hoc <sup>b</sup>	Post hoc
Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv, [TPS≥50 %] vs. schwach positiv, [TPS=1-49 %])	Präspezifiziert	Post hoc
<p>a: ECOG-Leistungsstatus:            (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung;            (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b: Die vorgesehene Auswertung im Studienbericht umfasst Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase</p>		

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. In den 226 Interaktionstest zeigt sich bei 16 Tests ein Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion.

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben - RCT

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Subgruppen gemäß den Anforderungen der VerFO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-

Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um die präspezifizierten Subgruppenanalyse nach Raucherstatus und den Stratifikationsfaktoren Region und Ausprägung der PD-L1 Expression. Zusätzlich werden Analysen für die G-BA relevanten Merkmale hinsichtlich Histologie und EGFR-Mutationsstatus dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit ALK-Translokation (Pembrolizumab-Arm: n=2; Docetaxel-Arm: n=2; Tabelle 4-10), wurde für dieses Merkmal keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Für die ergänzend dargestellten Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	201	104 (51,7)	10,4 [9,3;12,4]	209	124 (59,3)	8,4 [7,2;9,8]	0,69 [0,53;0,91]	0,007	0,597 (0,00%)
≥65	143	68 (47,6)	10,4 [9,0;14,9]	134	69 (51,5)	8,9 [7,5;11,5]	0,78 [0,55;1,10]	0,160	
Geschlecht									
Weiblich	132	62 (47,0)	11,2 [9,4;16,6]	134	69 (51,5)	9,5 [7,2;14,0]	0,66 [0,46;0,95]	0,025	0,674 (0,00%)
Männlich	212	110 (51,9)	10,4 [9,0;12,0]	209	124 (59,3)	8,3 [7,2;9,5]	0,73 [0,56;0,95]	0,017	
ECOG-Leistungsstatus									
0	112	49 (43,8)	12,7 [9,8;-]	116	54 (46,6)	11,7 [9,2;15,7]	0,74 [0,50;1,11]	0,145	0,701 (0,00%)
1	229	120 (52,4)	9,7 [8,8;11,2]	224	138 (61,6)	7,5 [6,2;8,3]	0,68 [0,53;0,87]	0,002	
Land									
Deutschland	13	7 (53,8)	10,4 [2,4;-]	5	4 (80,0)	3,6 [0,5;-]	0,38 [0,06;2,36]	0,301	0,493 (0,00%)
Rest der Welt	331	165 (49,8)	10,4 [9,3;12,0]	338	189 (55,9)	8,6 [7,6;9,8]	0,73 [0,59;0,90]	0,003	
Region									
Nicht-Ostasien	280	148 (52,9)	10,3 [9,1;11,9]	281	174 (61,9)	8,0 [6,8;8,8]	0,67 [0,54;0,84]	< 0,001	0,129 (56,51%)
Ostasien	64	24 (37,5)	10,5 [9,5;-]	62	19 (30,6)	Not reached [9,8;-]	1,12 [0,60;2,08]	0,720	
a: Anzahl der Patienten: Intention-to-treat									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1									

(Fortsetzung)

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,d</sup>	
Gesamtüberleben									
Raucher									
Niemals Raucher	63	27 (42,9)	11,2 [8,9;-]	67	29 (43,3)	14,0 [7,2;-]	0,84 [0,48;1,49]	0,560	0,467 (0,00%)
Aktiver Raucher/Ex-Raucher	279	143 (51,3)	10,4 [9,3;11,9]	269	163 (60,6)	8,3 [7,5;9,5]	0,67 [0,53;0,85]	< 0,001	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	293	147 (50,2)	10,4 [9,3;12,4]	294	167 (56,8)	8,6 [7,5;9,9]	0,69 [0,55;0,87]	0,001	0,296 (8,48%)
Mutiert	28	16 (57,1)	9,1 [5,8;-]	26	15 (57,7)	7,2 [5,8;17,0]	1,07 [0,49;2,37]	0,858	
Histologie									
Platteneithelial	76	44 (57,9)	9,0 [7,4;11,0]	66	39 (59,1)	8,0 [6,6;9,8]	0,88 [0,55;1,39]	0,582	0,353 (0,00%)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	240	113 (47,1)	10,5 [9,5;15,8]	240	129 (53,8)	8,9 [7,5;10,7]	0,68 [0,53;0,88]	0,004	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	205	114 (55,6)	9,4 [8,7;10,5]	191	107 (56,0)	8,6 [7,8;9,9]	0,79 [0,61;1,04]	0,088	0,088 (65,65%)
Stark	139	58 (41,7)	14,9 [10,4;-]	152	86 (56,6)	8,2 [6,4;10,7]	0,54 [0,38;0,77]	< 0,001	
a: Anzahl der Patienten: Intention-to-treat b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) e: Nicht-Platteneithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1									

In den Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf eine quantitative Interaktion, mit gleichgerichteten Behandlungseffekten, durch die Ausprägung der PD-L1 Expression. Desweiteren lässt sich ein Hinweis auf eine qualitative Interaktion durch die Region nachweisen. Ein ähnlicher Effekt tritt in den für die Nutzenbewertung nicht relevanten Subgruppen Hautfarbe und Ethnie auf (29). Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen Tabelle 4-42.

#### 4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik - RCT

Für die Endpunkte zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) waren in der Studie KEYNOTE 010 Analysen der Subpopulationen nach Ausprägung der PD-L1 Expression präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere

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

(ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um Subgruppenanalysen nach dem G-BA relevanten Merkmalen hinsichtlich Histologie und EGFR-Mutationsstatus.

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	105 (54,1)	10,6 [6,1;13,4]	177	91 (51,4)	11,9 [6,7;13,1]	0,99 [0,75;1,31]	0,932	0,838 (0,00 %)
≥65	137	74 (54,0)	12,6 [6,3;24,1]	116	55 (47,4)	12,0 [6,1;18,1]	0,94 [0,66;1,34]	0,741	
Geschlecht									
Weiblich	129	75 (58,1)	9,9 [6,1;15,9]	112	53 (47,3)	12,7 [6,1;24,0]	1,10 [0,77;1,56]	0,604	0,344 (0,00 %)
Männlich	202	104 (51,5)	12,1 [6,7;19,3]	181	93 (51,4)	9,7 [6,6;13,1]	0,88 [0,67;1,17]	0,384	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	64 (58,7)	12,1 [6,1;24,1]	95	57 (60,0)	8,9 [6,1;13,1]	0,88 [0,61;1,25]	0,465	0,534 (0,00 %)
1	221	115 (52,0)	12,0 [6,1;15,1]	198	89 (44,9)	12,3 [6,9;14,3]	1,01 [0,76;1,34]	0,942	
Land									
Deutschland	12	5 (41,7)	12,1 [3,0;-]	5	1 (20,0)	Not reached [3,1;-]	1,04 [0,12;9,43]	0,971	0,942 (0,00 %)
Rest der Welt	319	174 (54,5)	12,1 [6,6;15,9]	288	145 (50,3)	12,0 [6,9;13,1]	0,96 [0,77;1,20]	0,714	
Histologie									
Platteneithelial	73	40 (54,8)	7,1 [6,1;18,3]	59	25 (42,4)	13,6 [6,1;-]	1,20 [0,73;1,99]	0,470	0,531 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	130 (56,8)	10,6 [6,1;13,3]	205	105 (51,2)	12,1 [7,0;13,1]	1,00 [0,78;1,30]	0,973	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	112 (56,0)	12,0 [6,3;13,3]	168	79 (47,0)	12,3 [6,7;21,4]	1,10 [0,82;1,47]	0,516	0,160 (49,41 %)
Stark	131	67 (51,1)	13,4 [6,1;-]	125	67 (53,6)	11,9 [6,3;13,0]	0,80 [0,57;1,12]	0,196	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	150 (53,4)	12,1 [7,0;18,3]	255	132 (51,8)	9,1 [6,6;12,7]	0,89 [0,70;1,12]	0,314	0,027 (79,57 %)
Mutiert	28	19 (67,9)	6,1 [3,1;20,1]	20	6 (30,0)	Not reached [5,1;-]	2,65 [1,03;6,78]	0,042	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	68 (35,1)	42,1 [42,1;56,4]	177	48 (27,1)	Not reached [25,1;-]	1,18 [0,81;1,71]	0,379	0,084 (66,41 %)
≥65	137	38 (27,7)	37,0 [27,1;-]	116	36 (31,0)	27,3 [18,0;-]	0,70 [0,44;1,11]	0,131	
Geschlecht									
Weiblich	129	55 (42,6)	27,1 [12,6;42,1]	112	35 (31,3)	27,3 [23,9;-]	1,19 [0,78;1,83]	0,417	0,165 (48,14 %)
Männlich	202	51 (25,2)	47,3 [47,3;-]	181	49 (27,1)	Not reached [27,3;-]	0,79 [0,53;1,17]	0,243	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	29 (26,6)	47,3 [36,6;-]	95	28 (29,5)	Not reached [25,1;-]	0,77 [0,46;1,30]	0,332	0,320 (0,00 %)
1	221	77 (34,8)	42,1 [24,6;-]	198	56 (28,3)	27,3 [18,6;-]	1,06 [0,75;1,50]	0,737	
Land									
Deutschland	12	4 (33,3)	Not reached [3,0;-]	5	1 (20,0)	Not reached [9,4;-]	1,47 [0,16;13,87]	0,737	0,709 (0,00 %)
Rest der Welt	319	102 (32,0)	42,1 [36,6;-]	288	83 (28,8)	Not reached [25,1;-]	0,95 [0,71;1,28]	0,755	
Histologie									
Platteneithelial	73	20 (27,4)	47,3 [24,6;47,3]	59	13 (22,0)	Not reached [25,1;-]	1,14 [0,57;2,31]	0,706	0,964 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	82 (35,8)	42,1 [35,1;-]	205	58 (28,3)	Not reached [25,1;-]	1,12 [0,80;1,58]	0,498	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	62 (31,0)	47,3 [27,1;-]	168	51 (30,4)	27,3 [23,9;-]	0,88 [0,61;1,28]	0,515	0,472 (0,00 %)
Stark	131	44 (33,6)	42,1 [35,1;56,4]	125	33 (26,4)	Not reached [-;-]	1,10 [0,70;1,73]	0,691	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	92 (32,7)	42,1 [36,1;-]	255	74 (29,0)	Not reached [25,1;-]	0,94 [0,69;1,28]	0,711	0,935 (0,00 %)
Mutiert	28	9 (32,1)	27,1 [23,0;-]	20	6 (30,0)	Not reached [5,1;-]	0,99 [0,34;2,85]	0,982	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	93 (47,9)	18,7 [12,1;24,3]	177	62 (35,0)	24,1 [18,9;37,7]	1,27 [0,92;1,76]	0,144	0,247 (25,39 %)
≥65	137	53 (38,7)	37,1 [14,0;-]	116	41 (35,3)	27,3 [18,0;-]	0,94 [0,62;1,41]	0,748	
Geschlecht									
Weiblich	129	60 (46,5)	18,7 [12,1;27,1]	112	34 (30,4)	Not reached [18,0;-]	1,44 [0,94;2,19]	0,093	0,158 (49,89 %)
Männlich	202	86 (42,6)	20,1 [13,9;37,4]	181	69 (38,1)	24,0 [18,1;30,4]	0,98 [0,71;1,35]	0,908	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	51 (46,8)	19,4 [12,1;-]	95	36 (37,9)	24,1 [21,0;-]	1,25 [0,81;1,91]	0,313	0,585 (0,00 %)
1	221	95 (43,0)	21,0 [12,3;37,1]	198	67 (33,8)	24,0 [17,1;37,7]	1,07 [0,79;1,47]	0,652	
Land									
Deutschland	12	6 (50,0)	12,1 [3,0;-]	5	2 (40,0)	3,1 [3,0;-]	0,38 [0,07;2,15]	0,274	0,223 (32,64 %)
Rest der Welt	319	140 (43,9)	19,4 [13,9;36,1]	288	101 (35,1)	24,1 [20,1;32,3]	1,13 [0,87;1,46]	0,349	
Histologie									
Plattenepithelial	73	34 (46,6)	19,0 [12,1;26,3]	59	19 (32,2)	32,3 [12,1;-]	1,36 [0,77;2,39]	0,286	0,511 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	101 (44,1)	20,1 [12,1;-]	205	74 (36,1)	24,1 [20,1;37,7]	1,10 [0,81;1,48]	0,545	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	90 (45,0)	18,7 [12,1;24,1]	168	63 (37,5)	21,0 [17,1;32,3]	1,12 [0,81;1,55]	0,479	0,927 (0,00 %)
Stark	131	56 (42,7)	27,1 [12,1;-]	125	40 (32,0)	25,3 [24,0;-]	1,15 [0,77;1,73]	0,500	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	122 (43,4)	20,1 [13,9;37,4]	255	93 (36,5)	24,1 [18,9;30,4]	1,05 [0,80;1,37]	0,736	0,229 (30,91 %)
Mutiert	28	14 (50,0)	12,1 [6,1;-]	20	5 (25,0)	37,7 [17,3;37,7]	2,04 [0,71;5,82]	0,184	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	73 (37,6)	Not reached [16,1;-]	177	58 (32,8)	24,1 [19,1;30,7]	1,09 [0,77;1,55]	0,609	0,076 (68,25%)
≥65	137	44 (32,1)	36,6 [24,0;-]	116	43 (37,1)	21,7 [12,1;-]	0,67 [0,44;1,02]	0,061	
Geschlecht									
Weiblich	129	48 (37,2)	Not reached [18,1;-]	112	35 (31,3)	24,1 [15,0;-]	1,08 [0,70;1,68]	0,723	0,280 (14,48%)
Männlich	202	69 (34,2)	36,6 [24,1;-]	181	66 (36,5)	21,7 [17,6;30,7]	0,80 [0,57;1,12]	0,190	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	44 (40,4)	27,1 [18,4;-]	95	35 (36,8)	24,1 [18,1;-]	0,96 [0,61;1,49]	0,844	0,737 (0,00%)
1	221	73 (33,0)	Not reached [24,0;-]	198	66 (33,3)	21,7 [13,1;30,4]	0,87 [0,62;1,21]	0,411	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	Not reached [3,1;-]	5	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	319	114 (35,7)	36,6 [24,0;-]	288	101 (35,1)	24,0 [18,1;30,4]	0,89 [0,68;1,16]	0,378	
Histologie									
Plattenepithelial	73	26 (35,6)	24,4 [12,0;-]	59	19 (32,2)	Not reached [9,3;-]	1,03 [0,57;1,87]	0,913	0,881 (0,00%)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	85 (37,1)	36,6 [22,1;-]	205	69 (33,7)	24,1 [19,4;30,7]	0,98 [0,71;1,35]	0,911	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	71 (35,5)	36,6 [18,1;-]	168	54 (32,1)	28,9 [18,1;-]	1,00 [0,70;1,43]	0,997	0,392 (0,00%)
Stark	131	46 (35,1)	Not reached [22,1;-]	125	47 (37,6)	21,3 [13,9;30,4]	0,79 [0,52;1,19]	0,259	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	94 (33,5)	Not reached [25,1;-]	255	89 (34,9)	21,7 [18,1;30,4]	0,82 [0,61;1,09]	0,177	0,063 (71,12%)
Mutiert	28	16 (57,1)	14,6 [6,1;22,1]	20	6 (30,0)	30,7 [5,1;30,7]	2,11 [0,81;5,48]	0,125	
a: Anzahl an Patienten: full analysis set									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	63 (32,5)	Not reached [24,1;-]	177	47 (26,6)	30,4 [24,0;-]	1,14 [0,78;1,67]	0,493	0,680 (0,00 %)
≥65	137	48 (35,0)	Not reached [15,1;-]	116	33 (28,4)	Not reached [22,0;-]	1,01 [0,65;1,57]	0,966	
Geschlecht									
Weiblich	129	45 (34,9)	Not reached [20,1;-]	112	27 (24,1)	27,3 [24,0;-]	1,30 [0,80;2,09]	0,286	0,364 (0,00 %)
Männlich	202	66 (32,7)	Not reached [23,0;-]	181	53 (29,3)	30,4 [22,0;52,9]	0,98 [0,68;1,41]	0,924	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	34 (31,2)	Not reached [28,3;-]	95	33 (34,7)	52,9 [18,1;52,9]	0,77 [0,47;1,24]	0,280	0,070 (69,48 %)
1	221	77 (34,8)	Not reached [17,1;-]	198	47 (23,7)	27,3 [24,0;-]	1,34 [0,93;1,93]	0,116	
Land									
Deutschland	12	4 (33,3)	24,1 [3,1;-]	5	2 (40,0)	6,1 [3,0;6,1]	0,19 [0,03;1,25]	0,083	0,070 (69,59 %)
Rest der Welt	319	107 (33,5)	Not reached [24,6;-]	288	78 (27,1)	52,9 [25,1;-]	1,10 [0,82;1,48]	0,505	
Histologie									
Plattenepithelial	73	26 (35,6)	24,6 [12,1;-]	59	15 (25,4)	Not reached [18,1;-]	1,44 [0,76;2,73]	0,261	0,287 (11,71 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	74 (32,3)	Not reached [24,1;-]	205	59 (28,8)	30,4 [24,0;-]	0,97 [0,69;1,37]	0,875	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	71 (35,5)	25,4 [15,1;-]	168	41 (24,4)	Not reached [25,1;-]	1,34 [0,91;1,97]	0,136	0,127 (56,95 %)
Stark	131	40 (30,5)	Not reached [24,6;-]	125	39 (31,2)	30,4 [17,9;52,9]	0,85 [0,54;1,32]	0,469	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	94 (33,5)	Not reached [24,6;-]	255	68 (26,7)	30,4 [25,1;-]	1,10 [0,80;1,50]	0,556	0,319 (0,00 %)
Mutiert	28	8 (28,6)	23,0 [13,1;-]	20	8 (40,0)	24,0 [6,1;-]	0,64 [0,23;1,77]	0,388	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	80 (41,2)	24,9 [15,9;-]	177	50 (28,2)	52,9 [31,1;-]	1,41 [0,99;2,01]	0,055	0,192 (41,17 %)
≥65	137	51 (37,2)	27,1 [24,0;-]	116	35 (30,2)	27,3 [22,9;-]	0,97 [0,63;1,50]	0,906	
Geschlecht									
Weiblich	129	59 (45,7)	24,0 [12,0;36,1]	112	31 (27,7)	Not reached [22,9;-]	1,61 [1,04;2,48]	0,033	0,099 (63,35 %)
Männlich	202	72 (35,6)	40,4 [23,0;-]	181	54 (29,8)	37,7 [27,3;52,9]	1,00 [0,70;1,43]	0,992	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	37 (33,9)	40,4 [24,9;-]	95	33 (34,7)	52,9 [31,1;52,9]	0,76 [0,48;1,22]	0,260	0,015 (83,00 %)
1	221	94 (42,5)	19,0 [12,1;36,1]	198	52 (26,3)	37,7 [24,3;-]	1,56 [1,11;2,20]	0,010	
Land									
Deutschland	12	8 (66,7)	4,6 [3,0;18,1]	5	1 (20,0)	Not reached [3,0;-]	2,38 [0,29;19,68]	0,421	0,510 (0,00 %)
Rest der Welt	319	123 (38,6)	27,1 [24,0;-]	288	84 (29,2)	37,7 [27,3;-]	1,16 [0,88;1,54]	0,284	
Histologie									
Platteneithelial	73	28 (38,4)	20,1 [12,1;-]	59	15 (25,4)	Not reached [22,9;-]	1,32 [0,71;2,48]	0,381	0,860 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	95 (41,5)	27,1 [18,0;-]	205	63 (30,7)	37,7 [27,3;-]	1,24 [0,90;1,71]	0,181	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	76 (38,0)	24,1 [18,1;-]	168	49 (29,2)	37,7 [24,3;-]	1,14 [0,80;1,64]	0,473	0,600 (0,00 %)
Stark	131	55 (42,0)	27,1 [12,6;-]	125	36 (28,8)	52,9 [31,1;52,9]	1,32 [0,87;2,02]	0,192	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	109 (38,8)	27,1 [24,0;-]	255	72 (28,2)	52,9 [27,3;-]	1,22 [0,91;1,65]	0,183	0,315 (1,00 %)
Mutiert	28	14 (50,0)	23,0 [6,0;-]	20	5 (25,0)	37,7 [5,1;37,7]	2,14 [0,75;6,13]	0,155	
a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung); d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	57 (29,4)	40,4 [36,9;-]	177	44 (24,9)	Not reached [24,3;-]	1,02 [0,68;1,51]	0,936	0,158 (49,86 %)
≥65	137	36 (26,3)	Not reached [26,4;-]	116	36 (31,0)	28,9 [19,4;-]	0,65 [0,41;1,04]	0,074	
Geschlecht									
Weiblich	129	36 (27,9)	Not reached [36,1;-]	112	32 (28,6)	28,9 [24,3;-]	0,77 [0,48;1,25]	0,290	0,668 (0,00 %)
Männlich	202	57 (28,2)	40,4 [27,3;-]	181	48 (26,5)	32,3 [24,7;-]	0,88 [0,60;1,30]	0,523	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	26 (23,9)	Not reached [36,9;-]	95	28 (29,5)	Not reached [24,7;-]	0,66 [0,38;1,12]	0,126	0,259 (21,66 %)
1	221	67 (30,3)	Not reached [26,3;-]	198	52 (26,3)	28,9 [22,0;-]	0,96 [0,66;1,37]	0,804	
Land									
Deutschland	12	2 (16,7)	Not reached [3,0;-]	5	1 (20,0)	Not reached [13,0;-]	0,55 [0,05;6,53]	0,634	0,724 (0,00 %)
Rest der Welt	319	91 (28,5)	Not reached [36,6;-]	288	79 (27,4)	32,3 [24,7;-]	0,86 [0,63;1,16]	0,324	
Histologie									
Plattenepithelial	73	19 (26,0)	Not reached [22,7;-]	59	15 (25,4)	32,3 [22,0;-]	0,92 [0,47;1,82]	0,818	0,923 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	65 (28,4)	Not reached [36,6;-]	205	53 (25,9)	Not reached [24,7;-]	0,89 [0,62;1,28]	0,528	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	51 (25,5)	40,4 [36,1;-]	168	41 (24,4)	32,3 [28,9;-]	0,86 [0,57;1,30]	0,465	0,866 (0,00 %)
Stark	131	42 (32,1)	Not reached [26,3;-]	125	39 (31,2)	24,7 [19,4;-]	0,90 [0,58;1,40]	0,651	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	77 (27,4)	Not reached [36,6;-]	255	70 (27,5)	28,9 [24,3;-]	0,81 [0,59;1,13]	0,214	0,352 (0,00 %)
Mutiert	28	10 (35,7)	20,9 [9,1;-]	20	6 (30,0)	Not reached [6,0;-]	1,37 [0,48;3,94]	0,555	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	44 (22,7)	56,4 [39,4;56,4]	177	41 (23,2)	Not reached [25,1;-]	0,81 [0,53;1,24]	0,328	0,472 (0,00 %)
≥65	137	25 (18,2)	50,0 [37,1;-]	116	25 (21,6)	41,3 [24,7;41,3]	0,62 [0,35;1,10]	0,100	
Geschlecht									
Weiblich	129	30 (23,3)	50,0 [39,4;-]	112	21 (18,8)	Not reached [28,9;-]	1,05 [0,60;1,85]	0,861	0,111 (60,70 %)
Männlich	202	39 (19,3)	56,4 [37,1;-]	181	45 (24,9)	41,3 [24,3;-]	0,59 [0,38;0,91]	0,017	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	18 (16,5)	Not reached [-;-]	95	24 (25,3)	Not reached [-;-]	0,54 [0,29;1,00]	0,048	0,226 (31,81 %)
1	221	51 (23,1)	50,0 [37,1;-]	198	42 (21,2)	41,3 [24,3;-]	0,85 [0,56;1,28]	0,440	
Land									
Deutschland	12	2 (16,7)	Not reached [6,1;-]	5	1 (20,0)	Not reached [9,4;-]	0,25 [0,01;4,10]	0,328	0,441 (0,00 %)
Rest der Welt	319	67 (21,0)	56,4 [39,4;-]	288	65 (22,6)	41,3 [28,9;-]	0,75 [0,53;1,05]	0,097	
Histologie									
Platteneithelial	73	13 (17,8)	Not reached [36,1;-]	59	8 (13,6)	Not reached [22,0;-]	1,15 [0,48;2,79]	0,751	0,438 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	52 (22,7)	50,0 [39,4;-]	205	48 (23,4)	41,3 [27,1;-]	0,79 [0,53;1,17]	0,234	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	37 (18,5)	Not reached [37,1;-]	168	37 (22,0)	41,3 [28,9;-]	0,70 [0,44;1,10]	0,121	0,768 (0,00 %)
Stark	131	32 (24,4)	50,0 [39,4;-]	125	29 (23,2)	Not reached [24,3;-]	0,77 [0,46;1,29]	0,321	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	55 (19,6)	56,4 [50,0;-]	255	60 (23,5)	41,3 [27,1;-]	0,64 [0,44;0,93]	0,018	0,191 (41,55 %)
Mutiert	28	8 (28,6)	30,9 [22,1;37,1]	20	4 (20,0)	Not reached [13,1;-]	1,50 [0,44;5,05]	0,516	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	44 (22,7)	Not reached [-;-]	177	35 (19,8)	Not reached [33,4;-]	0,98 [0,63;1,54]	0,941	0,744 (0,00 %)
≥65	137	32 (23,4)	Not reached [26,3;-]	116	25 (21,6)	Not reached [-;-]	0,88 [0,52;1,48]	0,623	
Geschlecht									
Weiblich	129	23 (17,8)	Not reached [-;-]	112	27 (24,1)	Not reached [33,4;-]	0,60 [0,34;1,05]	0,071	0,050 (73,99 %)
Männlich	202	53 (26,2)	Not reached [36,3;-]	181	33 (18,2)	Not reached [-;-]	1,21 [0,79;1,88]	0,382	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	25 (22,9)	Not reached [36,3;-]	95	23 (24,2)	Not reached [-;-]	0,77 [0,44;1,36]	0,363	0,406 (0,00 %)
1	221	51 (23,1)	Not reached [-;-]	198	37 (18,7)	Not reached [33,4;-]	1,04 [0,68;1,59]	0,864	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	Not reached [3,0;-]	5	1 (20,0)	Not reached [3,0;-]	0,75 [0,07;7,57]	0,807	0,857 (0,00 %)
Rest der Welt	319	73 (22,9)	Not reached [-;-]	288	59 (20,5)	Not reached [33,4;-]	0,93 [0,66;1,31]	0,670	
Histologie									
Plattenepithelial	73	14 (19,2)	Not reached [-;-]	59	14 (23,7)	Not reached [22,0;-]	0,66 [0,31;1,38]	0,269	0,312 (2,17 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	55 (24,0)	Not reached [36,6;-]	205	40 (19,5)	Not reached [33,4;-]	1,02 [0,68;1,53]	0,929	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	50 (25,0)	Not reached [36,0;-]	168	32 (19,0)	Not reached [33,4;-]	1,16 [0,74;1,81]	0,513	0,144 (53,04 %)
Stark	131	26 (19,8)	Not reached [-;-]	125	28 (22,4)	Not reached [-;-]	0,69 [0,40;1,18]	0,176	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	67 (23,8)	Not reached [-;-]	255	51 (20,0)	Not reached [33,4;-]	1,00 [0,69;1,44]	0,998	0,795 (0,00 %)
Mutiert	28	7 (25,0)	23,0 [20,9;-]	20	4 (20,0)	Not reached [6,7;-]	1,19 [0,33;4,29]	0,788	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	96 (49,5)	15,4 [6,6;24,1]	176	77 (43,8)	18,1 [12,1;24,1]	1,10 [0,81;1,49]	0,535	0,154 (50,87 %)
≥65	137	69 (50,4)	12,1 [9,1;23,9]	115	59 (51,3)	9,1 [6,1;18,1]	0,79 [0,56;1,11]	0,177	
Geschlecht									
Weiblich	129	60 (46,5)	19,7 [9,1;-]	111	44 (39,6)	18,1 [9,1;-]	1,08 [0,73;1,59]	0,706	0,462 (0,00 %)
Männlich	202	105 (52,0)	12,1 [6,6;20,3]	180	92 (51,1)	12,1 [6,4;19,9]	0,90 [0,68;1,19]	0,463	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	51 (46,8)	22,1 [12,1;-]	95	51 (53,7)	18,1 [8,9;21,3]	0,78 [0,53;1,15]	0,212	0,178 (44,90 %)
1	221	114 (51,6)	12,1 [6,1;15,4]	196	85 (43,4)	12,3 [7,1;24,1]	1,09 [0,82;1,44]	0,566	
Land									
Deutschland	12	4 (33,3)	Not reached [3,0;-]	5	1 (20,0)	Not reached [3,0;-]	0,77 [0,08;7,24]	0,817	0,842 (0,00 %)
Rest der Welt	319	161 (50,5)	12,3 [9,1;22,1]	286	135 (47,2)	12,3 [9,1;19,9]	0,97 [0,77;1,21]	0,767	
Histologie									
Plattenepithelial	73	39 (53,4)	8,1 [3,6;24,1]	59	26 (44,1)	17,6 [4,3;-]	1,18 [0,71;1,94]	0,522	0,601 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	116 (50,7)	12,1 [8,1;22,1]	203	94 (46,3)	12,7 [12,1;24,0]	1,01 [0,77;1,33]	0,936	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	103 (51,5)	12,1 [6,1;22,7]	167	78 (46,7)	12,3 [8,9;22,0]	1,03 [0,77;1,39]	0,821	0,436 (0,00 %)
Stark	131	62 (47,3)	19,7 [12,1;-]	124	58 (46,8)	12,7 [6,3;24,1]	0,86 [0,60;1,23]	0,412	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	138 (49,1)	12,6 [9,3;24,1]	253	120 (47,4)	12,3 [9,1;21,0]	0,91 [0,71;1,16]	0,451	0,256 (22,42 %)
Mutiert	28	15 (53,6)	14,6 [3,3;-]	20	8 (40,0)	12,1 [6,4;30,7]	1,55 [0,64;3,76]	0,333	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	47 (24,2)	Not reached [-;-]	176	39 (22,2)	63,4 [27,1;63,4]	0,97 [0,63;1,48]	0,882	0,992 (0,00 %)
≥65	137	35 (25,5)	Not reached [36,1;-]	115	25 (21,7)	Not reached [35,0;-]	0,96 [0,58;1,62]	0,892	
Geschlecht									
Weiblich	129	37 (28,7)	Not reached [36,3;-]	111	23 (20,7)	63,4 [-;-]	1,25 [0,74;2,11]	0,411	0,230 (30,74 %)
Männlich	202	45 (22,3)	Not reached [36,6;-]	180	41 (22,8)	Not reached [27,3;-]	0,82 [0,54;1,26]	0,371	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	24 (22,0)	Not reached [36,6;-]	95	19 (20,0)	Not reached [-;-]	1,01 [0,55;1,85]	0,967	0,939 (0,00 %)
1	221	58 (26,2)	Not reached [36,3;-]	196	45 (23,0)	63,4 [27,3;63,4]	0,98 [0,66;1,46]	0,939	
Land									
Deutschland	12	1 (8,3)	Not reached [12,1;-]	5	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	319	81 (25,4)	Not reached [36,6;-]	286	64 (22,4)	63,4 [35,0;63,4]	0,98 [0,70;1,36]	0,883	
Histologie									
Plattenepithelial	73	21 (28,8)	37,1 [26,3;-]	59	14 (23,7)	Not reached [18,1;-]	1,20 [0,61;2,38]	0,592	0,457 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	54 (23,6)	Not reached [-;-]	203	45 (22,2)	63,4 [35,0;63,4]	0,89 [0,60;1,33]	0,576	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	49 (24,5)	Not reached [36,3;-]	167	40 (24,0)	63,4 [27,3;63,4]	0,92 [0,60;1,39]	0,681	0,662 (0,00 %)
Stark	131	33 (25,2)	Not reached [-;-]	124	24 (19,4)	Not reached [35,0;-]	1,06 [0,63;1,81]	0,817	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	66 (23,5)	Not reached [-;-]	253	57 (22,5)	63,4 [35,0;63,4]	0,88 [0,61;1,25]	0,474	0,280 (14,42 %)
Mutiert	28	9 (32,1)	20,1 [12,3;-]	20	3 (15,0)	Not reached [12,1;-]	1,87 [0,50;7,05]	0,354	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; /: Schätzung nicht möglich; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	63 (32,5)	36,9 [24,1;-]	176	43 (24,4)	Not reached [27,1;-]	1,31 [0,89;1,94]	0,172	0,899 (0,00 %)
≥65	137	45 (32,8)	36,7 [24,1;-]	115	26 (22,6)	Not reached [28,9;-]	1,26 [0,78;2,05]	0,349	
Geschlecht									
Weiblich	129	39 (30,2)	36,9 [24,6;-]	111	30 (27,0)	Not reached [19,3;-]	0,98 [0,60;1,58]	0,922	0,152 (51,24 %)
Männlich	202	69 (34,2)	35,1 [23,7;-]	180	39 (21,7)	37,7 [32,3;-]	1,54 [1,04;2,28]	0,032	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	35 (32,1)	Not reached [25,3;-]	95	23 (24,2)	Not reached [-;-]	1,36 [0,80;2,31]	0,256	0,835 (0,00 %)
1	221	73 (33,0)	36,0 [24,1;-]	196	46 (23,5)	37,7 [28,9;-]	1,27 [0,88;1,84]	0,206	
Land									
Deutschland	12	4 (33,3)	36,7 [3,0;36,7]	5	1 (20,0)	Not reached [4,4;-]	0,74 [0,08;7,13]	0,793	0,630 (0,00 %)
Rest der Welt	319	104 (32,6)	Not reached [25,3;-]	286	68 (23,8)	Not reached [32,3;-]	1,30 [0,95;1,76]	0,098	
Histologie									
Plattenepithelial	73	22 (30,1)	Not reached [18,1;-]	59	16 (27,1)	32,3 [18,1;-]	1,06 [0,56;2,03]	0,853	0,533 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	75 (32,8)	36,9 [25,3;-]	203	47 (23,2)	Not reached [28,9;-]	1,35 [0,93;1,94]	0,110	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	70 (35,0)	25,3 [19,3;-]	167	43 (25,7)	32,3 [28,9;-]	1,32 [0,90;1,93]	0,152	0,815 (0,00 %)
Stark	131	38 (29,0)	Not reached [35,1;-]	124	26 (21,0)	Not reached [-;-]	1,22 [0,74;2,02]	0,428	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	92 (32,7)	36,9 [24,6;-]	253	62 (24,5)	Not reached [28,9;-]	1,21 [0,88;1,68]	0,242	0,447 (0,00 %)
Mutiert	28	10 (35,7)	16,1 [6,1;-]	20	4 (20,0)	37,7 [19,1;37,7]	1,96 [0,60;6,46]	0,268	
a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung); d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	65 (33,5)	Not reached [24,1;-]	176	57 (32,4)	25,1 [21,3;-]	0,92 [0,65;1,32]	0,660	0,819 (0,00 %)
≥65	137	49 (35,8)	37,1 [26,3;-]	115	33 (28,7)	Not reached [24,0;-]	0,99 [0,63;1,54]	0,954	
Geschlecht									
Weiblich	129	46 (35,7)	37,7 [24,0;50,0]	111	30 (27,0)	31,1 [21,3;-]	1,20 [0,76;1,91]	0,434	0,234 (29,32 %)
Männlich	202	68 (33,7)	37,1 [26,1;-]	180	60 (33,3)	27,3 [19,0;-]	0,85 [0,60;1,20]	0,348	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	38 (34,9)	Not reached [26,1;-]	95	32 (33,7)	31,1 [24,0;-]	0,90 [0,56;1,45]	0,666	0,753 (0,00 %)
1	221	76 (34,4)	37,1 [24,0;50,0]	196	58 (29,6)	Not reached [17,6;-]	0,99 [0,70;1,39]	0,954	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	36,7 [6,1;36,7]	5	2 (40,0)	6,0 [3,1;6,0]	0,12 [0,02;0,94]	0,043	0,047 (74,66 %)
Rest der Welt	319	111 (34,8)	37,1 [26,1;-]	286	88 (30,8)	31,1 [24,1;-]	0,98 [0,74;1,30]	0,890	
Histologie									
Plattenepithelial	73	25 (34,2)	36,1 [18,3;-]	59	21 (35,6)	Not reached [6,4;-]	0,83 [0,46;1,48]	0,525	0,704 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	80 (34,9)	37,1 [26,1;-]	203	64 (31,5)	27,3 [24,0;-]	0,94 [0,68;1,31]	0,725	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	66 (33,0)	36,7 [25,1;-]	167	52 (31,1)	Not reached [24,0;-]	0,93 [0,64;1,34]	0,688	0,820 (0,00 %)
Stark	131	48 (36,6)	38,3 [24,1;-]	124	38 (30,6)	31,1 [21,3;-]	0,99 [0,64;1,52]	0,965	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	95 (33,8)	37,7 [26,1;-]	253	81 (32,0)	27,3 [24,0;-]	0,89 [0,66;1,20]	0,462	0,110 (60,86 %)
Mutiert	28	11 (39,3)	37,1 [6,1;37,1]	20	3 (15,0)	Not reached [12,1;-]	2,68 [0,72;9,92]	0,141	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Husten

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	66 (34,0)	Not reached [23,7;-]	176	54 (30,7)	31,1 [25,9;52,9]	1,06 [0,74;1,52]	0,744	0,593 (0,00 %)
≥65	137	46 (33,6)	36,6 [24,6;-]	115	35 (30,4)	27,3 [13,1;-]	0,91 [0,58;1,41]	0,672	
Geschlecht									
Weiblich	129	43 (33,3)	42,3 [26,4;-]	111	31 (27,9)	31,1 [20,0;-]	1,09 [0,69;1,73]	0,711	0,630 (0,00 %)
Männlich	202	69 (34,2)	Not reached [24,1;-]	180	58 (32,2)	52,9 [13,7;52,9]	0,95 [0,67;1,34]	0,757	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	45 (41,3)	36,6 [12,4;-]	95	34 (35,8)	31,1 [13,1;52,9]	1,11 [0,71;1,73]	0,652	0,551 (0,00 %)
1	221	67 (30,3)	42,3 [27,7;-]	196	55 (28,1)	27,3 [18,6;-]	0,93 [0,65;1,33]	0,696	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	Not reached [3,0;-]	5	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	319	109 (34,2)	42,3 [27,1;-]	286	89 (31,1)	31,1 [22,9;-]	1,00 [0,75;1,32]	0,977	
Histologie									
Plattenepithelial	73	26 (35,6)	24,6 [12,4;-]	59	16 (27,1)	Not reached [17,6;-]	1,22 [0,65;2,28]	0,538	0,861 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	81 (35,4)	42,3 [27,7;-]	203	59 (29,1)	31,1 [25,9;-]	1,14 [0,82;1,60]	0,436	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	71 (35,5)	27,7 [23,7;-]	167	53 (31,7)	27,3 [20,0;-]	1,03 [0,72;1,48]	0,857	0,874 (0,00 %)
Stark	131	41 (31,3)	Not reached [-;-]	124	36 (29,0)	31,1 [17,9;52,9]	0,99 [0,63;1,55]	0,952	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	95 (33,8)	42,3 [26,4;-]	253	78 (30,8)	31,1 [25,9;-]	0,98 [0,72;1,32]	0,883	0,499 (0,00 %)
Mutiert	28	10 (35,7)	27,1 [6,0;-]	20	5 (25,0)	Not reached [12,3;-]	1,45 [0,48;4,34]	0,508	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; /: Schätzung nicht möglich; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	27 (13,9)	Not reached [-;-]	176	23 (13,1)	Not reached [40,4;-]	0,92 [0,53;1,62]	0,777	0,576 (0,00 %)
≥65	137	14 (10,2)	Not reached [-;-]	115	8 (7,0)	Not reached [-;-]	1,24 [0,52;2,96]	0,629	
Geschlecht									
Weiblich	129	7 (5,4)	Not reached [-;-]	111	9 (8,1)	40,4 [40,4;-]	0,57 [0,21;1,55]	0,272	0,204 (38,04 %)
Männlich	202	34 (16,8)	Not reached [-;-]	180	22 (12,2)	Not reached [-;-]	1,19 [0,70;2,04]	0,523	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	18 (16,5)	Not reached [-;-]	95	9 (9,5)	Not reached [40,4;-]	1,59 [0,71;3,54]	0,262	0,162 (48,81 %)
1	221	23 (10,4)	Not reached [-;-]	196	22 (11,2)	Not reached [-;-]	0,78 [0,43;1,40]	0,405	
Land									
Deutschland	12	0 (0,0)	Not reached [-;-]	5	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	319	41 (12,9)	Not reached [-;-]	286	31 (10,8)	Not reached [40,4;-]	1,02 [0,64;1,62]	0,950	
Histologie									
Plattenepithelial	73	13 (17,8)	Not reached [24,1;-]	59	7 (11,9)	Not reached [22,0;-]	1,31 [0,52;3,31]	0,566	0,769 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	26 (11,4)	Not reached [-;-]	203	18 (8,9)	Not reached [40,4;-]	1,11 [0,61;2,03]	0,733	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	30 (15,0)	Not reached [-;-]	167	15 (9,0)	Not reached [-;-]	1,53 [0,82;2,84]	0,180	0,019 (81,91 %)
Stark	131	11 (8,4)	Not reached [-;-]	124	16 (12,9)	40,4 [40,4;-]	0,46 [0,21;1,01]	0,053	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	31 (11,0)	Not reached [-;-]	253	29 (11,5)	Not reached [40,4;-]	0,81 [0,49;1,36]	0,432	0,139 (54,22 %)
Mutiert	28	6 (21,4)	Not reached [16,1;-]	20	1 (5,0)	Not reached [-;-]	4,29 [0,50;36,49]	0,183	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; /: Schätzung nicht möglich; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	44 (22,7)	56,4 [36,3;-]	176	51 (29,0)	52,9 [52,9;63,4]	0,66 [0,44;0,99]	0,044	0,072 (69,04 %)
≥65	137	30 (21,9)	50,0 [38,0;-]	115	41 (35,7)	27,3 [12,1;-]	0,37 [0,23;0,60]	<0,001	
Geschlecht									
Weiblich	129	29 (22,5)	50,0 [29,4;-]	111	40 (36,0)	63,4 [13,0;63,4]	0,47 [0,29;0,76]	0,002	0,560 (0,00 %)
Männlich	202	45 (22,3)	56,4 [36,6;-]	180	52 (28,9)	52,9 [27,3;52,9]	0,56 [0,38;0,84]	0,005	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	24 (22,0)	Not reached [36,6;-]	95	38 (40,0)	52,9 [13,0;52,9]	0,41 [0,24;0,68]	<0,001	0,228 (31,19 %)
1	221	50 (22,6)	50,0 [50,0;-]	196	54 (27,6)	63,4 [27,3;63,4]	0,61 [0,41;0,90]	0,012	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	29,4 [9,1;-]	5	3 (60,0)	4,4 [3,1;13,0]	0,12 [0,01;1,30]	0,081	0,217 (34,35 %)
Rest der Welt	319	71 (22,3)	50,0 [38,0;-]	286	89 (31,1)	52,9 [27,3;63,4]	0,54 [0,39;0,74]	<0,001	
Histologie									
Plattenepithelial	73	15 (20,5)	Not reached [28,3;-]	59	15 (25,4)	Not reached [-;-]	0,70 [0,34;1,44]	0,330	0,419 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	52 (22,7)	50,0 [38,0;-]	203	67 (33,0)	52,9 [13,1;63,4]	0,50 [0,35;0,72]	<0,001	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	41 (20,5)	Not reached [36,3;-]	167	43 (25,7)	63,4 [27,3;63,4]	0,63 [0,41;0,97]	0,037	0,212 (35,83 %)
Stark	131	33 (25,2)	50,0 [50,0;-]	124	49 (39,5)	13,1 [12,1;52,9]	0,42 [0,27;0,67]	<0,001	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	63 (22,4)	50,0 [38,0;-]	253	80 (31,6)	52,9 [27,3;63,4]	0,53 [0,38;0,74]	<0,001	0,903 (0,00 %)
Mutiert	28	6 (21,4)	Not reached [22,1;-]	20	7 (35,0)	16,1 [6,0;-]	0,49 [0,16;1,51]	0,215	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dysphagie

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	41 (21,1)	52,3 [52,3;-]	176	28 (15,9)	Not reached [40,4;-]	1,29 [0,79;2,09]	0,306	0,038 (76,76 %)
≥65	137	24 (17,5)	Not reached [50,0;-]	115	24 (20,9)	Not reached [27,3;-]	0,58 [0,33;1,03]	0,065	
Geschlecht									
Weiblich	129	25 (19,4)	50,0 [50,0;-]	111	20 (18,0)	40,4 [40,4;-]	0,83 [0,46;1,51]	0,544	0,657 (0,00 %)
Männlich	202	40 (19,8)	Not reached [52,3;-]	180	32 (17,8)	Not reached [27,3;-]	0,99 [0,62;1,57]	0,955	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	21 (19,3)	Not reached [52,3;-]	95	14 (14,7)	Not reached [40,4;-]	1,20 [0,61;2,37]	0,602	0,418 (0,00 %)
1	221	44 (19,9)	Not reached [50,0;-]	196	38 (19,4)	Not reached [27,3;-]	0,86 [0,55;1,33]	0,491	
Land									
Deutschland	12	0 (0,0)	Not reached [-;-]	5	1 (20,0)	Not reached [4,4;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	319	65 (20,4)	Not reached [50,0;-]	286	51 (17,8)	Not reached [32,3;-]	0,99 [0,68;1,43]	0,948	
Histologie									
Plattenepithelial	73	13 (17,8)	52,3 [-;-]	59	11 (18,6)	32,3 [32,3;-]	0,84 [0,37;1,90]	0,680	0,919 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	44 (19,2)	Not reached [50,0;-]	203	37 (18,2)	Not reached [40,4;-]	0,88 [0,57;1,37]	0,582	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	42 (21,0)	52,3 [52,3;-]	167	26 (15,6)	Not reached [32,3;-]	1,23 [0,76;2,01]	0,402	0,094 (64,29 %)
Stark	131	23 (17,6)	Not reached [50,0;-]	124	26 (21,0)	40,4 [25,9;-]	0,65 [0,37;1,15]	0,137	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	54 (19,2)	Not reached [50,0;-]	253	42 (16,6)	Not reached [40,4;-]	0,96 [0,64;1,44]	0,843	0,931 (0,00 %)
Mutiert	28	7 (25,0)	Not reached [8,0;-]	20	6 (30,0)	24,0 [12,1;-]	0,91 [0,29;2,88]	0,871	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; /: Schätzung nicht möglich; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	63 (32,5)	Not reached [24,1;-]	176	60 (34,1)	24,1 [20,4;27,1]	0,86 [0,60;1,23]	0,404	0,011 (84,73 %)
≥65	137	29 (21,2)	Not reached [37,7;-]	115	42 (36,5)	22,9 [12,1;-]	0,39 [0,24;0,64]	<0,001	
Geschlecht									
Weiblich	129	36 (27,9)	Not reached [37,7;-]	111	43 (38,7)	20,4 [13,1;25,3]	0,61 [0,39;0,96]	0,033	0,744 (0,00 %)
Männlich	202	56 (27,7)	Not reached [36,9;-]	180	59 (32,8)	25,9 [19,7;-]	0,68 [0,47;0,98]	0,038	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	30 (27,5)	Not reached [36,9;-]	95	38 (40,0)	24,9 [19,6;28,7]	0,55 [0,34;0,89]	0,015	0,414 (0,00 %)
1	221	62 (28,1)	Not reached [37,7;-]	196	64 (32,7)	24,0 [18,9;29,7]	0,71 [0,50;1,00]	0,052	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	Not reached [3,1;-]	5	3 (60,0)	3,1 [3,0;4,4]	0,07 [0,01;0,55]	0,011	0,034 (77,73 %)
Rest der Welt	319	89 (27,9)	Not reached [37,7;-]	286	99 (34,6)	24,1 [20,1;27,1]	0,66 [0,50;0,88]	0,005	
Histologie									
Plattenepithelial	73	21 (28,8)	Not reached [12,3;-]	59	21 (35,6)	20,4 [12,1;-]	0,71 [0,39;1,31]	0,272	0,772 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	61 (26,6)	Not reached [37,7;-]	203	69 (34,0)	25,3 [24,0;29,7]	0,64 [0,45;0,91]	0,012	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	57 (28,5)	Not reached [24,3;-]	167	55 (32,9)	24,1 [17,6;-]	0,75 [0,52;1,09]	0,133	0,248 (25,16 %)
Stark	131	35 (26,7)	Not reached [37,7;-]	124	47 (37,9)	24,9 [20,1;27,1]	0,53 [0,34;0,83]	0,006	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	75 (26,7)	Not reached [37,7;-]	253	94 (37,2)	24,1 [19,4;25,9]	0,57 [0,42;0,77]	<0,001	0,040 (76,24 %)
Mutiert	28	9 (32,1)	24,1 [9,1;-]	20	2 (10,0)	27,1 [24,0;-]	2,98 [0,63;14,10]	0,169	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Alopezie

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	19 (9,8)	Not reached [-;-]	176	107 (60,8)	3,9 [3,3;6,0]	0,08 [0,05;0,14]	<0,001	0,954 (0,00 %)
≥65	137	16 (11,7)	Not reached [37,7;-]	115	65 (56,5)	5,1 [3,3;6,6]	0,09 [0,05;0,15]	<0,001	
Geschlecht									
Weiblich	129	15 (11,6)	Not reached [46,0;-]	111	65 (58,6)	3,9 [3,1;6,1]	0,10 [0,05;0,17]	<0,001	0,601 (0,00 %)
Männlich	202	20 (9,9)	Not reached [-;-]	180	107 (59,4)	4,1 [3,3;6,1]	0,08 [0,05;0,13]	<0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	17 (15,6)	Not reached [46,0;-]	95	63 (66,3)	4,3 [3,3;6,1]	0,11 [0,06;0,19]	<0,001	0,245 (26,02 %)
1	221	18 (8,1)	Not reached [-;-]	196	109 (55,6)	3,9 [3,3;6,1]	0,07 [0,04;0,12]	<0,001	
Land									
Deutschland	12	0 (0,0)	Not reached [-;-]	5	2 (40,0)	3,1 [3,0;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	319	35 (11,0)	Not reached [46,0;-]	286	170 (59,4)	4,1 [3,4;6,1]	0,09 [0,06;0,13]	<0,001	
Histologie									
Plattenepithelial	73	0 (0,0)	Not reached [-;-]	59	35 (59,3)	3,9 [3,1;6,6]	/ [:/]	/	/
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	31 (13,5)	Not reached [-;-]	203	124 (61,1)	3,4 [3,1;6,0]	0,10 [0,07;0,15]	<0,001	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	19 (9,5)	Not reached [-;-]	167	96 (57,5)	5,1 [3,3;6,7]	0,09 [0,05;0,15]	<0,001	0,610 (0,00 %)
Stark	131	16 (12,2)	Not reached [46,0;-]	124	76 (61,3)	3,9 [3,1;6,0]	0,07 [0,04;0,13]	<0,001	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	29 (10,3)	Not reached [46,0;-]	253	150 (59,3)	3,9 [3,3;6,1]	0,09 [0,06;0,13]	<0,001	0,917 (0,00 %)
Mutiert	28	6 (21,4)	Not reached [16,1;-]	20	12 (60,0)	5,1 [3,1;12,1]	0,09 [0,03;0,33]	<0,001	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; /: Schätzung nicht möglich; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13) lassen sich Belege auf eine qualitative Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter (EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Dysphagie, Tabelle 4-59), das Land (EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Schmerzen [andere], Tabelle 4-55), den ECOG-Leistungsstatus (EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust, Tabelle 4-48), der Ausprägung der PD-L1 Expression (EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Hämoptoe, Tabelle 4-57) und EGFR-Mutationsstatus (EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung, Tabelle 4-43, und EORTC QLQ-LC13 Symptomskala periphere Neuropathie, Tabelle 4-60) feststellen. Des Weiteren zeigt sich für die EORTC QLQ-LC13 Symptomskala periphere Neuropathie eine Beleg auf eine quantitative Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter und das Land). Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests, um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt.

#### **4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT**

Für die Endpunkte zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) waren in der Studie KEYNOTE 010 Analysen der Subpopulationen nach Ausprägung der PD-L1 Expression präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um Subgruppenanalysen nach dem G-BA relevanten Merkmalen hinsichtlich Histologie und EGFR-Mutationsstatus.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus/LQ

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	81 (41,8)	22,1 [18,1;-]	177	65 (36,7)	24,1 [16,1;37,7]	1,02 [0,74;1,42]	0,894	0,730 (0,00 %)
≥65	137	67 (48,9)	18,3 [12,0;37,1]	116	51 (44,0)	13,1 [9,1;22,9]	0,94 [0,65;1,35]	0,731	
Geschlecht									
Weiblich	129	70 (54,3)	12,1 [7,1;20,1]	112	43 (38,4)	20,4 [13,1;27,3]	1,39 [0,95;2,04]	0,090	0,028 (79,31 %)
Männlich	202	78 (38,6)	36,1 [19,4;-]	181	73 (40,3)	18,1 [12,6;37,7]	0,80 [0,58;1,10]	0,162	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	53 (48,6)	20,1 [12,0;-]	95	43 (45,3)	19,4 [12,6;-]	0,98 [0,66;1,47]	0,928	0,956 (0,00 %)
1	221	95 (43,0)	22,1 [13,4;37,1]	198	73 (36,9)	20,7 [12,6;34,1]	1,00 [0,73;1,35]	0,978	
Land									
Deutschland	12	2 (16,7)	Not reached [9,1;-]	5	2 (40,0)	3,1 [3,0;-]	0,10 [0,01;0,81]	0,031	0,029 (78,94 %)
Rest der Welt	319	146 (45,8)	20,1 [12,3;36,1]	288	114 (39,6)	20,4 [13,4;27,3]	1,04 [0,81;1,33]	0,756	
Histologie									
Platteneithelial	73	30 (41,1)	19,4 [9,1;-]	59	22 (37,3)	20,4 [9,3;-]	1,00 [0,58;1,74]	0,995	0,986 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	107 (46,7)	20,1 [12,1;36,1]	205	85 (41,5)	20,7 [12,6;37,7]	1,01 [0,76;1,34]	0,960	
PD-L1 Expression									
Schwach	200	92 (46,0)	19,3 [12,1;36,1]	168	63 (37,5)	22,9 [12,6;37,7]	1,11 [0,80;1,53]	0,541	0,338 (0,00 %)
Stark	131	56 (42,7)	25,3 [12,1;-]	125	53 (42,4)	19,4 [12,6;25,3]	0,87 [0,59;1,27]	0,460	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	123 (43,8)	25,3 [16,1;37,4]	255	102 (40,0)	18,1 [12,6;27,3]	0,94 [0,72;1,23]	0,657	0,093 (64,57 %)
Mutiert	28	18 (64,3)	10,6 [3,3;20,1]	20	7 (35,0)	24,0 [13,1;37,7]	2,11 [0,86;5,21]	0,105	
a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	77 (39,7)	47,3 [13,7;-]	177	61 (34,5)	24,1 [17,6;30,0]	1,08 [0,77;1,52]	0,645	0,154 (50,80 %)
≥65	137	54 (39,4)	36,1 [18,0;46,0]	116	47 (40,5)	20,7 [12,9;27,3]	0,74 [0,50;1,10]	0,139	
Geschlecht									
Weiblich	129	49 (38,0)	37,7 [19,1;46,0]	112	40 (35,7)	24,1 [13,0;-]	0,92 [0,60;1,40]	0,685	0,951 (0,00 %)
Männlich	202	82 (40,6)	24,1 [13,7;-]	181	68 (37,6)	24,1 [17,6;27,3]	0,93 [0,67;1,29]	0,668	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	47 (43,1)	31,1 [18,1;47,3]	95	41 (43,2)	24,1 [13,1;39,3]	0,82 [0,54;1,26]	0,369	0,468 (0,00 %)
1	221	84 (38,0)	37,7 [12,4;-]	198	67 (33,8)	22,9 [13,3;27,1]	1,00 [0,73;1,39]	0,982	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	Not reached [3,1;-]	5	3 (60,0)	3,1 [3,0;4,4]	0,08 [0,01;0,49]	0,006	0,008 (85,96 %)
Rest der Welt	319	128 (40,1)	36,1 [19,1;47,3]	288	105 (36,5)	24,1 [18,9;27,1]	0,96 [0,74;1,25]	0,775	
Histologie									
Plattenepithelial	73	30 (41,1)	24,1 [9,1;47,3]	59	23 (39,0)	19,7 [10,0;32,3]	0,99 [0,57;1,71]	0,968	0,833 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	89 (38,9)	36,1 [19,3;-]	205	74 (36,1)	24,3 [20,1;30,0]	0,92 [0,68;1,26]	0,620	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	79 (39,5)	24,1 [14,0;47,3]	168	62 (36,9)	24,3 [13,3;32,3]	1,00 [0,71;1,39]	0,990	0,559 (0,00 %)
Stark	131	52 (39,7)	46,0 [15,7;-]	125	46 (36,8)	24,1 [19,7;25,3]	0,85 [0,57;1,27]	0,440	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	105 (37,4)	42,1 [24,1;47,3]	255	96 (37,6)	24,1 [17,1;25,3]	0,83 [0,63;1,10]	0,200	0,045 (75,09 %)
Mutiert	28	17 (60,7)	12,3 [3,4;22,1]	20	5 (25,0)	37,7 [8,1;37,7]	2,47 [0,89;6,91]	0,084	
a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	94 (48,5)	12,0 [6,1;36,9]	177	74 (41,8)	19,3 [12,1;25,9]	1,18 [0,87;1,60]	0,299	0,122 (58,16 %)
≥65	137	65 (47,4)	16,3 [12,1;37,0]	116	53 (45,7)	12,3 [6,3;24,3]	0,81 [0,56;1,16]	0,252	
Geschlecht									
Weiblich	129	62 (48,1)	16,1 [6,1;69,6]	112	48 (42,9)	19,3 [8,9;25,3]	1,00 [0,68;1,46]	0,995	0,999 (0,00 %)
Männlich	202	97 (48,0)	13,6 [7,1;24,6]	181	79 (43,6)	13,9 [11,9;25,9]	1,00 [0,74;1,35]	0,995	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	57 (52,3)	14,0 [6,4;37,0]	95	44 (46,3)	19,3 [12,1;-]	1,07 [0,72;1,60]	0,724	0,663 (0,00 %)
1	221	102 (46,2)	15,1 [7,0;35,7]	198	83 (41,9)	16,1 [9,1;24,0]	0,96 [0,72;1,29]	0,798	
Land									
Deutschland	12	6 (50,0)	4,6 [3,0;-]	5	2 (40,0)	3,1 [3,0;-]	0,61 [0,11;3,27]	0,564	0,569 (0,00 %)
Rest der Welt	319	153 (48,0)	15,1 [11,3;35,7]	288	125 (43,4)	16,1 [12,1;24,0]	1,00 [0,79;1,26]	0,983	
Histologie									
Plattenepithelial	73	37 (50,7)	12,1 [6,1;24,1]	59	27 (45,8)	12,1 [6,1;22,9]	1,00 [0,61;1,65]	0,998	0,948 (0,00 %)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	229	110 (48,0)	15,1 [6,6;69,6]	205	88 (42,9)	17,7 [12,3;25,9]	1,02 [0,77;1,35]	0,893	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	96 (48,0)	12,1 [6,6;24,1]	168	71 (42,3)	17,6 [8,9;28,9]	1,08 [0,79;1,47]	0,632	0,456 (0,00 %)
Stark	131	63 (48,1)	17,9 [7,0;69,6]	125	56 (44,8)	13,9 [12,1;25,3]	0,90 [0,63;1,29]	0,568	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	135 (48,0)	15,1 [11,3;35,7]	255	113 (44,3)	13,1 [9,1;24,0]	0,95 [0,74;1,23]	0,719	0,210 (36,44 %)
Mutiert	28	13 (46,4)	9,1 [4,1;-]	20	6 (30,0)	30,7 [11,9;30,7]	1,85 [0,68;5,02]	0,229	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	57 (29,4)	37,3 [36,1;-]	177	37 (20,9)	Not reached [-;-]	1,17 [0,77;1,78]	0,450	0,398 (0,00%)
≥65	137	34 (24,8)	69,6 [36,6;69,6]	116	25 (21,6)	Not reached [27,3;-]	0,88 [0,52;1,48]	0,631	
Geschlecht									
Weiblich	129	31 (24,0)	69,6 [27,1;69,6]	112	23 (20,5)	Not reached [21,4;-]	0,96 [0,56;1,66]	0,887	0,681 (0,00%)
Männlich	202	60 (29,7)	37,3 [36,1;-]	181	39 (21,5)	Not reached [27,3;-]	1,11 [0,74;1,66]	0,619	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	31 (28,4)	37,3 [36,1;-]	95	20 (21,1)	Not reached [-;-]	1,12 [0,63;1,96]	0,703	0,804 (0,00%)
1	221	60 (27,1)	42,9 [36,1;69,6]	198	42 (21,2)	Not reached [27,3;-]	1,02 [0,69;1,52]	0,912	
Land									
Deutschland	12	3 (25,0)	Not reached [3,1;-]	5	2 (40,0)	6,1 [3,0;6,1]	0,17 [0,02;1,15]	0,070	0,062 (71,19%)
Rest der Welt	319	88 (27,6)	42,9 [36,6;69,6]	288	60 (20,8)	Not reached [-;-]	1,08 [0,77;1,50]	0,658	
Histologie									
Platteneithelial	73	20 (27,4)	36,1 [24,1;-]	59	14 (23,7)	Not reached [18,1;-]	0,92 [0,46;1,83]	0,812	0,595 (0,00%)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	64 (27,9)	42,9 [37,3;69,6]	205	42 (20,5)	Not reached [-;-]	1,14 [0,77;1,69]	0,510	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	54 (27,0)	37,3 [36,1;-]	168	36 (21,4)	Not reached [27,3;-]	1,04 [0,68;1,59]	0,847	0,994 (0,00%)
Stark	131	37 (28,2)	42,9 [37,1;69,6]	125	26 (20,8)	Not reached [24,7;-]	1,05 [0,63;1,74]	0,864	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	78 (27,8)	42,9 [37,1;69,6]	255	55 (21,6)	Not reached [-;-]	1,04 [0,74;1,48]	0,813	0,962 (0,00%)
Mutiert	28	7 (25,0)	Not reached [14,6;-]	20	4 (20,0)	Not reached [11,9;-]	1,01 [0,28;3,63]	0,988	
a: Anzahl an Patienten: full analysis set									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Platteneithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	82 (42,3)	36,1 [12,1;-]	177	64 (36,2)	24,9 [18,1;40,4]	1,10 [0,79;1,53]	0,577	0,966 (0,00 %)
≥65	137	48 (35,0)	37,1 [18,0;-]	116	32 (27,6)	36,4 [32,3;-]	1,08 [0,69;1,70]	0,722	
Geschlecht									
Weiblich	129	50 (38,8)	Not reached [17,9;-]	112	37 (33,0)	36,4 [19,0;63,4]	1,08 [0,71;1,66]	0,716	0,978 (0,00 %)
Männlich	202	80 (39,6)	36,3 [15,1;-]	181	59 (32,6)	27,1 [18,1;-]	1,07 [0,77;1,50]	0,677	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	38 (34,9)	Not reached [20,9;-]	95	33 (34,7)	36,4 [18,1;-]	0,95 [0,60;1,52]	0,840	0,499 (0,00 %)
1	221	92 (41,6)	25,4 [12,6;-]	198	63 (31,8)	24,9 [18,9;63,4]	1,16 [0,84;1,60]	0,369	
Land									
Deutschland	12	5 (41,7)	18,1 [3,1;-]	5	3 (60,0)	4,4 [3,1;9,4]	0,31 [0,06;1,52]	0,149	0,127 (57,13 %)
Rest der Welt	319	125 (39,2)	36,3 [18,1;-]	288	93 (32,3)	32,3 [24,0;40,4]	1,09 [0,83;1,43]	0,528	
Histologie									
Platteneithelial	73	24 (32,9)	Not reached [15,1;-]	59	18 (30,5)	32,3 [18,1;-]	0,92 [0,50;1,69]	0,785	0,368 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	100 (43,7)	23,9 [12,4;-]	205	67 (32,7)	37,7 [24,0;63,4]	1,26 [0,92;1,72]	0,146	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	83 (41,5)	23,9 [12,6;37,1]	168	51 (30,4)	36,4 [24,9;63,4]	1,32 [0,93;1,88]	0,116	0,092 (64,73 %)
Stark	131	47 (35,9)	Not reached [18,7;-]	125	45 (36,0)	24,1 [18,1;40,4]	0,83 [0,55;1,26]	0,383	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	106 (37,7)	Not reached [18,7;-]	255	85 (33,3)	27,1 [18,9;63,4]	1,00 [0,75;1,33]	0,989	0,079 (67,62 %)
Mutiert	28	16 (57,1)	12,3 [6,1;30,9]	20	6 (30,0)	24,0 [11,9;37,7]	2,42 [0,94;6,24]	0,067	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	194	75 (38,7)	40,4 [15,9;-]	177	59 (33,3)	28,7 [18,1;-]	1,10 [0,78;1,56]	0,568	0,181 (44,06 %)
≥65	137	57 (41,6)	27,1 [12,6;42,1]	116	47 (40,5)	12,7 [9,1;-]	0,78 [0,53;1,15]	0,201	
Geschlecht									
Weiblich	129	41 (31,8)	42,1 [27,1;-]	112	43 (38,4)	27,1 [9,1;-]	0,68 [0,44;1,05]	0,079	0,044 (75,34 %)
Männlich	202	91 (45,0)	18,4 [12,1;41,3]	181	63 (34,8)	24,0 [12,7;-]	1,18 [0,86;1,63]	0,312	
ECOG-Leistungsstatus									
0	109	40 (36,7)	40,4 [19,3;-]	95	37 (38,9)	28,7 [17,3;-]	0,83 [0,53;1,30]	0,411	0,421 (0,00 %)
1	221	92 (41,6)	20,3 [12,3;42,1]	198	69 (34,8)	18,1 [12,1;-]	1,04 [0,76;1,42]	0,820	
Land									
Deutschland	12	4 (33,3)	Not reached [3,0;-]	5	2 (40,0)	6,1 [6,0;6,1]	0,35 [0,06;2,26]	0,272	0,295 (8,91 %)
Rest der Welt	319	128 (40,1)	36,6 [18,3;42,1]	288	104 (36,1)	27,1 [13,3;-]	0,96 [0,74;1,25]	0,775	
Histologie									
Platteneithelial	73	30 (41,1)	15,1 [6,4;-]	59	17 (28,8)	Not reached [12,7;-]	1,38 [0,76;2,51]	0,287	0,303 (5,77 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	229	92 (40,2)	36,6 [18,4;42,1]	205	73 (35,6)	27,1 [17,3;-]	0,97 [0,71;1,32]	0,852	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	200	85 (42,5)	19,3 [12,3;40,4]	168	62 (36,9)	18,1 [12,6;-]	1,03 [0,74;1,43]	0,871	0,501 (0,00 %)
Stark	131	47 (35,9)	Not reached [20,3;-]	125	44 (35,2)	28,7 [12,7;-]	0,86 [0,57;1,30]	0,465	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	281	117 (41,6)	36,1 [15,1;42,1]	255	97 (38,0)	21,3 [12,1;-]	0,92 [0,70;1,21]	0,549	0,476 (0,00 %)
Mutiert	28	8 (28,6)	27,1 [6,3;-]	20	4 (20,0)	24,0 [12,1;-]	1,45 [0,43;4,93]	0,550	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	180	116 (64,4)	7,4 [6,1;12,1]	153	95 (62,1)	12,0 [7,3;13,3]	0,97 [0,73;1,27]	0,809	0,289 (10,97 %)
≥65	126	74 (58,7)	12,4 [6,4;25,1]	102	66 (64,7)	12,1 [9,1;18,1]	0,76 [0,55;1,07]	0,118	
Geschlecht									
Weiblich	119	68 (57,1)	10,1 [6,1;27,1]	99	58 (58,6)	13,1 [9,1;20,0]	0,92 [0,65;1,31]	0,633	0,830 (0,00 %)
Männlich	187	122 (65,2)	9,1 [6,3;15,0]	156	103 (66,0)	10,1 [7,1;12,6]	0,87 [0,67;1,14]	0,321	
ECOG-Leistungsstatus									
0	106	72 (67,9)	7,1 [6,1;15,9]	88	57 (64,8)	13,1 [11,7;20,0]	1,10 [0,78;1,56]	0,589	0,141 (53,81 %)
1	200	118 (59,0)	12,0 [6,3;16,1]	167	104 (62,3)	9,1 [7,0;12,1]	0,79 [0,61;1,03]	0,086	
Land									
Deutschland	10	6 (60,0)	3,6 [3,1;-]	3	1 (33,3)	Not reached [10,1;-]	1,98 [0,23;17,43]	0,538	0,464 (0,00 %)
Rest der Welt	296	184 (62,2)	10,1 [6,4;15,0]	252	160 (63,5)	12,0 [8,7;13,1]	0,88 [0,71;1,08]	0,222	
Histologie									
Platteneithelial	65	40 (61,5)	9,1 [6,1;16,1]	51	32 (62,7)	10,1 [5,1;13,3]	0,86 [0,54;1,38]	0,530	0,791 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	215	135 (62,8)	10,1 [6,3;15,9]	179	110 (61,5)	12,1 [9,1;14,3]	0,92 [0,72;1,19]	0,543	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	182	122 (67,0)	7,1 [6,1;12,1]	144	85 (59,0)	12,6 [9,3;18,1]	1,11 [0,84;1,46]	0,476	0,011 (84,37 %)
Stark	124	68 (54,8)	15,4 [6,4;36,1]	111	76 (68,5)	9,1 [6,1;12,1]	0,63 [0,46;0,88]	0,007	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	259	162 (62,5)	9,1 [6,3;15,0]	225	145 (64,4)	10,4 [7,6;12,3]	0,85 [0,68;1,07]	0,158	0,075 (68,41 %)
Mutiert	27	19 (70,4)	6,4 [4,1;18,1]	16	8 (50,0)	19,1 [6,1;30,7]	1,87 [0,81;4,35]	0,144	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	180	125 (69,4)	6,1 [6,1;9,0]	153	101 (66,0)	9,3 [6,3;12,4]	0,99 [0,76;1,29]	0,925	0,306 (4,55 %)
≥65	126	76 (60,3)	10,1 [6,1;18,1]	102	69 (67,6)	11,7 [7,1;13,1]	0,79 [0,57;1,10]	0,165	
Geschlecht									
Weiblich	119	71 (59,7)	8,0 [6,1;18,1]	99	60 (60,6)	12,6 [7,3;20,0]	0,95 [0,68;1,35]	0,793	0,707 (0,00 %)
Männlich	187	130 (69,5)	6,3 [6,1;10,9]	156	110 (70,5)	9,1 [6,9;12,1]	0,88 [0,68;1,14]	0,325	
ECOG-Leistungsstatus									
0	106	76 (71,7)	6,4 [6,1;12,1]	88	60 (68,2)	13,0 [9,3;20,0]	1,14 [0,81;1,60]	0,447	0,121 (58,43 %)
1	200	125 (62,5)	6,4 [6,1;12,1]	167	110 (65,9)	8,7 [6,3;12,1]	0,81 [0,63;1,05]	0,118	
Land									
Deutschland	10	6 (60,0)	3,6 [3,1;-]	3	1 (33,3)	Not reached [10,1;-]	2,31 [0,27;19,90]	0,446	0,390 (0,00 %)
Rest der Welt	296	195 (65,9)	6,6 [6,1;11,7]	252	169 (67,1)	10,6 [7,3;12,3]	0,89 [0,73;1,10]	0,294	
Histologie									
Platteneithelial	65	41 (63,1)	6,3 [6,0;16,1]	51	32 (62,7)	9,3 [3,9;20,0]	0,90 [0,56;1,44]	0,658	0,876 (0,00 %)
Nicht-platteneithelial <sup>e</sup>	215	143 (66,5)	6,4 [6,1;12,1]	179	118 (65,9)	12,1 [7,1;13,1]	0,94 [0,73;1,20]	0,610	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	182	129 (70,9)	6,3 [6,1;10,9]	144	90 (62,5)	12,1 [8,6;18,0]	1,13 [0,86;1,49]	0,369	0,009 (85,35 %)
Stark	124	72 (58,1)	7,7 [6,1;18,1]	111	80 (72,1)	8,3 [5,9;12,1]	0,65 [0,47;0,89]	0,008	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	259	171 (66,0)	6,6 [6,1;11,7]	225	154 (68,4)	9,3 [7,1;12,1]	0,85 [0,68;1,06]	0,156	0,022 (80,99 %)
Mutiert	27	21 (77,8)	6,1 [3,3;18,1]	16	8 (50,0)	19,1 [3,7;30,7]	2,34 [1,02;5,38]	0,046	
<p>a: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung);</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Platteneithelial beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) lassen sich Belege auf eine qualitative Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Tabelle 4-62, und Funktionsskala Soziale Funktion, Tabelle 4-67), das Land (EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Tabelle 4-62), die Ausprägung der PD-L1 Expression (EQ-5D VAS Verschlechterung um 10 Punkte, Tabelle 4-68 und 7 Punkte, Tabelle 4-69) und den EGFR-Mutationsstatus (EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion, Tabelle 4-63) feststellen. Des Weiteren zeigt sich für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion einen Beleg auf eine quantitative Modifikation des Behandlungseffekts durch das Land (Tabelle 4-67). Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests, um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt.

#### **4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse - RCT**

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 010 Analysen der Subpopulationen nach Ausprägung der PD-L1 Expression präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um Subgruppenanalysen nach dem G-BA relevanten Merkmalen hinsichtlich Histologie und EGFR-Mutationsstatus dargestellt. Subgruppenanalysen werden für die Gesamtraten der Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen berichtet. Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse durchgeführt, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf die einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignisse übertragbar sind.

**Unerwünschte Ereignisse gesamt**

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	199	194 (97,5)	2,6 [1,9;3,0]	188	181 (96,3)	1,0 [0,7;1,1]	0,57 [0,46;0,71]	< 0,001	0,256 (22,44%)
≥65	140	137 (97,9)	2,6 [1,6;3,1]	121	116 (95,9)	0,9 [0,7;1,1]	0,46 [0,35;0,61]	< 0,001	
Geschlecht									
Weiblich	132	130 (98,5)	2,6 [1,6;3,1]	118	111 (94,1)	1,1 [0,9;1,1]	0,59 [0,44;0,78]	< 0,001	0,265 (19,52%)
Männlich	207	201 (97,1)	2,4 [1,9;3,0]	191	186 (97,4)	0,9 [0,7;1,0]	0,48 [0,39;0,59]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	112	110 (98,2)	3,1 [2,1;3,1]	102	101 (99,0)	0,9 [0,6;1,1]	0,47 [0,35;0,63]	< 0,001	0,383 (0,00%)
1	226	220 (97,3)	2,1 [1,6;2,9]	207	196 (94,7)	1,0 [0,7;1,1]	0,55 [0,45;0,68]	< 0,001	
Land									
Deutschland	12	12 (100,0)	1,6 [0,3;3,7]	5	5 (100,0)	1,6 [0,6;3,3]	0,98 [0,25;3,78]	0,974	0,356 (0,00%)
Rest der Welt	327	319 (97,6)	2,6 [2,0;3,0]	304	292 (96,1)	0,9 [0,7;1,0]	0,51 [0,43;0,61]	< 0,001	
Histologie									
Plattenepithelial	74	73 (98,6)	2,4 [1,6;3,1]	62	61 (98,4)	0,7 [0,6;1,1]	0,45 [0,30;0,66]	< 0,001	0,369 (0,00%)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	236	230 (97,5)	2,6 [1,7;3,0]	213	204 (95,8)	1,0 [0,7;1,1]	0,55 [0,45;0,67]	< 0,001	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	202	198 (98,0)	2,2 [1,7;3,0]	176	171 (97,2)	1,0 [0,9;1,1]	0,54 [0,44;0,68]	< 0,001	0,590 (0,00%)
Stark	137	133 (97,1)	2,6 [1,7;3,1]	133	126 (94,7)	0,7 [0,6;1,0]	0,49 [0,38;0,65]	< 0,001	
a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	289	282 (97,6)	2,4 [1,9;2,9]	269	259 (96,3)	1,0 [0,7;1,1]	0,54 [0,45;0,65]	< 0,001	0,281 (13,94%)
Mutiert	28	27 (96,4)	2,6 [0,7;3,1]	22	21 (95,5)	0,5 [0,4;1,0]	0,33 [0,14;0,79]	0,012	
a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Die Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-70).

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	199	64 (32,2)	Not reached [55,4;-]	188	62 (33,0)	Not reached [33,6;-]	0,83 [0,58;1,19]	0,319	0,777 (0,00%)
≥65	140	51 (36,4)	55,6 [34,7;-]	121	45 (37,2)	43,1 [22,7;-]	0,77 [0,50;1,17]	0,222	
a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

(Fortsetzung)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,d</sup>	
Geschlecht									
Weiblich	132	41 (31,1)	Not reached [41,4;-]	118	33 (28,0)	Not reached [-;-]	0,90 [0,56;1,46]	0,679	0,762 (0,00%)
Männlich	207	74 (35,7)	68,6 [42,1;-]	191	74 (38,7)	43,1 [27,7;-]	0,83 [0,59;1,15]	0,260	
ECOG-Leistungsstatus									
0	112	36 (32,1)	Not reached [38,6;-]	102	31 (30,4)	Not reached [-;-]	0,92 [0,56;1,50]	0,730	0,612 (0,00%)
1	226	79 (35,0)	68,6 [42,1;-]	207	76 (36,7)	43,1 [33,6;-]	0,79 [0,57;1,09]	0,146	
Land									
Deutschland	12	7 (58,3)	19,4 [4,6;-]	5	2 (40,0)	15,7 [1,6;-]	1,46 [0,12;17,08]	0,764	0,643 (0,00%)
Rest der Welt	327	108 (33,0)	Not reached [55,4;-]	304	105 (34,5)	Not reached [43,1;-]	0,81 [0,62;1,07]	0,138	
Histologie									
Plattenepithelial	74	28 (37,8)	Not reached [25,6;-]	62	27 (43,5)	27,7 [13,4;-]	0,72 [0,41;1,25]	0,239	0,536 (0,00%)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	236	76 (32,2)	68,6 [42,6;-]	213	66 (31,0)	Not reached [43,1;-]	0,88 [0,63;1,24]	0,463	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	202	67 (33,2)	68,6 [41,4;-]	176	58 (33,0)	Not reached [43,1;-]	0,89 [0,62;1,27]	0,510	0,632 (0,00%)
Stark	137	48 (35,0)	Not reached [42,1;-]	133	49 (36,8)	Not reached [27,0;-]	0,77 [0,51;1,18]	0,232	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	289	101 (34,9)	68,6 [42,6;-]	269	90 (33,5)	Not reached [43,1;-]	0,88 [0,65;1,17]	0,377	0,487 (0,00%)
Mutiert	28	6 (21,4)	Not reached [-;-]	22	6 (27,3)	Not reached [12,0;-]	0,56 [0,16;1,93]	0,357	
<p>a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p>									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Die Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen keine Belege auf Effektmodifikation (Tabelle 4-71).

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	199	91 (45,7)	38,6 [18,4;58,7]	188	95 (50,5)	13,7 [8,7;24,0]	0,62 [0,46;0,84]	0,002	0,092 (64,75%)
≥65	140	67 (47,9)	31,1 [19,9;41,4]	121	78 (64,5)	7,6 [3,0;10,7]	0,41 [0,29;0,59]	< 0,001	
Geschlecht									
Weiblich	132	72 (54,5)	20,3 [14,1;36,1]	118	59 (50,0)	15,0 [6,7;24,0]	0,67 [0,46;0,97]	0,034	0,098 (63,46%)
Männlich	207	86 (41,5)	45,1 [27,0;-]	191	114 (59,7)	8,7 [7,3;11,4]	0,45 [0,33;0,60]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	112	51 (45,5)	36,1 [20,1;58,7]	102	58 (56,9)	14,1 [7,1;24,0]	0,47 [0,32;0,71]	< 0,001	0,534 (0,00%)
1	226	106 (46,9)	27,0 [18,1;45,1]	207	115 (55,6)	8,9 [7,3;12,6]	0,55 [0,42;0,73]	< 0,001	
Land									
Deutschland	12	9 (75,0)	8,0 [0,7;22,0]	5	3 (60,0)	1,6 [1,0;-]	0,63 [0,10;3,86]	0,619	0,845 (0,00%)
Rest der Welt	327	149 (45,6)	35,0 [22,1;55,4]	304	170 (55,9)	10,4 [8,1;14,1]	0,53 [0,42;0,66]	< 0,001	
Histologie									
Plattenepithelial	74	32 (43,2)	38,6 [11,7;-]	62	42 (67,7)	7,6 [2,9;12,6]	0,46 [0,28;0,75]	0,002	0,352 (0,00%)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	236	112 (47,5)	27,1 [20,3;41,4]	213	108 (50,7)	13,7 [8,7;27,0]	0,60 [0,45;0,79]	< 0,001	
a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

(Fortsetzung)

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,d</sup>	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	202	89 (44,1)	31,1 [22,1;45,1]	176	98 (55,7)	8,7 [6,7;14,1]	0,51 [0,38;0,69]	< 0,001	0,662 (0,00%)
Stark	137	69 (50,4)	23,9 [16,7;58,7]	133	75 (56,4)	11,4 [8,1;17,3]	0,57 [0,40;0,81]	0,002	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	289	136 (47,1)	27,1 [20,1;54,9]	269	152 (56,5)	9,9 [7,9;13,7]	0,54 [0,43;0,69]	< 0,001	0,258 (21,77%)
Mutiert	28	14 (50,0)	27,1 [6,1;-]	22	9 (40,9)	Not reached [1,1;-]	0,96 [0,37;2,52]	0,940	
<p>a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)</p> <p>d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom</p> <p>mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor</p>									

Die Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen keine Belege auf Effektmodifikation (Tabelle 4-72).

**Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
Alter (Jahre)									
<65	199	13 (6,5)	Not reached [-;-]	188	22 (11,7)	Not reached [-;-]	0,35 [0,17;0,73]	0,005	0,761 (0,00%)
≥65	140	15 (10,7)	Not reached [61,6;-]	121	20 (16,5)	Not reached [33,6;-]	0,41 [0,20;0,85]	0,017	
Geschlecht									
Weiblich	132	15 (11,4)	Not reached [61,6;-]	118	13 (11,0)	Not reached [-;-]	0,61 [0,27;1,39]	0,241	0,152 (51,38%)
Männlich	207	13 (6,3)	Not reached [-;-]	191	29 (15,2)	Not reached [33,6;-]	0,28 [0,14;0,55]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	112	9 (8,0)	Not reached [-;-]	102	13 (12,7)	Not reached [-;-]	0,44 [0,18;1,08]	0,073	0,650 (0,00%)
1	226	19 (8,4)	Not reached [-;-]	207	29 (14,0)	Not reached [33,6;-]	0,34 [0,18;0,64]	< 0,001	
Land									
Deutschland	12	2 (16,7)	Not reached [8,0;-]	5	0 (0,0)	Not reached [-;-]	/ [:/]	/	/
Rest der Welt	327	26 (8,0)	Not reached [-;-]	304	42 (13,8)	Not reached [-;-]	0,36 [0,21;0,60]	< 0,001	
Histologie									
Plattenepithelial	74	7 (9,5)	Not reached [-;-]	62	9 (14,5)	Not reached [29,9;-]	0,69 [0,24;2,00]	0,492	0,197 (39,80%)
Nicht-plattenepithelial <sup>e</sup>	236	16 (6,8)	Not reached [-;-]	213	26 (12,2)	Not reached [-;-]	0,30 [0,15;0,59]	< 0,001	
Ausprägung der PD-L1 Expression									
Schwach	202	15 (7,4)	Not reached [-;-]	176	28 (15,9)	Not reached [33,6;-]	0,34 [0,18;0,66]	0,001	0,613 (0,00%)
Stark	137	13 (9,5)	Not reached [-;-]	133	14 (10,5)	Not reached [-;-]	0,45 [0,19;1,10]	0,080	
a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)									
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom									
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

(Fortsetzung)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>	
EGFR-Mutationsstatus									
Wildtyp	289	22 (7,6)	Not reached [-;-]	269	34 (12,6)	Not reached [-;-]	0,35 [0,20;0,63]	< 0,001	0,822 (0,00%)
Mutiert	28	2 (7,1)	Not reached [27,1;-]	22	3 (13,6)	Not reached [-;-]	0,27 [0,03;2,74]	0,268	
a: Anzahl der Patienten: all-patients-as-treated b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Ausprägung der PD-L1 Expression (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung) d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) e: Nicht-Plattenepithelkarzinom beinhaltet Adenokarzinom und großzelliges Karzinom  mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen lassen sich keine Belege auf eine mögliche Effektmodifikation ableiten (Tabelle 4-73).

#### 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.*

Es wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab vs. Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie untersucht.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen zweier Studienarme der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II/III-Zulassungsstudie KEYNOTE 010 mit dem Evidenzgrad 1b

(Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Docetaxel). Ziel der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zu untersuchen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-74 entnommen werden.

Tabelle 4-74: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010

Studie: KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF			Pembrolizumab 2mg/kg KG vs. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>	344	172 (50,0)	10,4 [9,4;11,9]	343	193 (56,3)	8,5 [7,5;9,8]	0,71 [0,58;0,88]	0,002
<b>Krankheitssymptomatik</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Erschöpfung	331	179 (54,1)	12,1 [6,6;15,9]	293	146 (49,8)	12,0 [7,0;13,1]	0,96 [0,77;1,20]	0,741
Übelkeit und Erbrechen	331	106 (32,0)	42,1 [36,6;-]	293	84 (28,7)	Not reached [25,1;-]	0,96 [0,72;1,28]	0,791
Schmerzen	331	146 (44,1)	19,4 [13,9;27,1]	293	103 (35,2)	24,1 [18,9;32,3]	1,13 [0,87;1,45]	0,355
Dyspnoe	331	117 (35,3)	Not reached [24,1;-]	293	101 (34,5)	24,1 [18,1;30,4]	0,90 [0,69;1,17]	0,418
Schlaflosigkeit	331	111 (33,5)	Not reached [24,1;-]	293	80 (27,3)	30,4 [25,1;-]	1,09 [0,82;1,45]	0,559
Appetitverlust	331	131 (39,6)	27,1 [20,1;-]	293	85 (29,0)	37,7 [27,3;-]	1,22 [0,93;1,60]	0,157
Verstopfung	331	93 (28,1)	Not reached [36,6;-]	293	80 (27,3)	32,3 [24,7;-]	0,85 [0,63;1,15]	0,282
Diarrhö	331	69 (20,8)	56,4 [39,4;-]	293	66 (22,5)	41,3 [28,9;-]	0,74 [0,52;1,03]	0,076
Finanzielle Schwierigkeiten	331	76 (23,0)	Not reached [-;-]	293	60 (20,5)	Not reached [33,4;-]	0,93 [0,66;1,31]	0,684
a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat Population								
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)								
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
Not reached: Mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht								
mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire								

(Fortsetzung)

Tabelle 4-74: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010 (Fortsetzung)

<b>Krankheitssymptomatik</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskala	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Dyspnoe	331	165 (49,8)	12,4 [9,1;22,7]	291	136 (46,7)	12,6 [9,1;21,0]	0,96 [0,77;1,21]	0,733
Schmerzen (Brust)	331	82 (24,8)	Not reached [37,1;-]	291	64 (22,0)	63,4 [35,0;63,4]	0,97 [0,69;1,34]	0,833
Schmerzen (Arm/Schulter)	331	108 (32,6)	36,9 [24,6;-]	291	69 (23,7)	Not reached [32,3;-]	1,29 [0,95;1,75]	0,098
Schmerzen (andere)	331	114 (34,4)	37,1 [26,3;-]	291	90 (30,9)	31,1 [24,1;-]	0,96 [0,72;1,26]	0,751
Husten	331	112 (33,8)	42,3 [27,1;-]	291	89 (30,6)	31,1 [22,9;-]	1,00 [0,76;1,33]	0,975
Hämoptoe	331	41 (12,4)	Not reached [-;-]	291	31 (10,7)	Not reached [40,4;-]	0,99 [0,62;1,59]	0,977
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptomsubskala	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Mundschmerzen	331	74 (22,4)	50,0 [38,0;-]	291	92 (31,6)	52,9 [27,3;63,4]	0,53 [0,39;0,72]	<0,001
Dysphagie	331	65 (19,6)	Not reached [50,0;-]	291	52 (17,9)	Not reached [32,3;-]	0,95 [0,66;1,37]	0,770
Periphere Neuropathie	331	92 (27,8)	Not reached [37,7;-]	291	102 (35,1)	24,1 [20,1;27,1]	0,64 [0,49;0,86]	0,002
Alopezie	331	35 (10,6)	Not reached [46,0;-]	291	172 (59,1)	4,1 [3,4;6,1]	0,09 [0,06;0,13]	<0,001

a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat Population  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

(Fortsetzung)

Tabelle 4-74: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Pembrolizumab vs. Docetaxel – Studie KEYNOTE 010 (Fortsetzung)

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c,d</sup></b>
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	331	148 (44,7)	20,3 [16,1;36,1]	293	116 (39,6)	20,4 [13,1;27,3]	1,00 [0,78;1,28]	0,993
Körperliche Funktion	331	131 (39,6)	37,7 [19,3;47,3]	293	108 (36,9)	24,1 [18,9;25,3]	0,93 [0,72;1,20]	0,584
Rollenfunktion	331	159 (48,0)	14,0 [9,9;24,6]	293	127 (43,3)	13,9 [12,1;24,0]	1,00 [0,79;1,27]	0,982
Emotionale Funktion	331	91 (27,5)	42,9 [36,6;69,6]	293	62 (21,2)	Not reached [-;-]	1,06 [0,76;1,46]	0,744
Kognitive Funktion	331	130 (39,3)	36,3 [18,1;-]	293	96 (32,8)	32,3 [24,0;40,4]	1,08 [0,83;1,40]	0,580
Soziale Funktion	331	132 (39,9)	36,6 [18,0;42,1]	293	106 (36,2)	27,1 [13,3;-]	0,96 [0,74;1,24]	0,762
<b>EQ-5D VAS</b>								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	306	190 (62,1)	9,9 [6,3;15,0]	255	161 (63,1)	12,0 [9,1;13,1]	0,89 [0,72;1,10]	0,267
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	306	201 (65,7)	6,4 [6,1;10,9]	255	170 (66,7)	10,6 [7,6;12,3]	0,91 [0,74;1,11]	0,344
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignis	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit<sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>c,d</sup></b>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	339	331 (97,6)	2,6 [2,0;3,0]	309	297 (96,1)	0,9 [0,7;1,0]	0,52 [0,44;0,61]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	339	115 (33,9)	68,6 [45,1;-]	309	107 (34,6)	Not reached [43,1;-]	0,83 [0,63;1,08]	0,164
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	339	158 (46,6)	31,1 [21,3;45,1]	309	173 (56,0)	10,3 [8,0;13,7]	0,54 [0,43;0,67]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	339	28 (8,3)	Not reached [-;-]	309	42 (13,6)	Not reached [-;-]	0,37 [0,22;0,62]	<0,001

a: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat Population  
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1 Status (stark positiv vs. schwach positiv vs. positiv mit unbekannter Ausprägung)  
d: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

### ***Gesamtüberleben***

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel (HR=0,71; 95 %-KI: [0,58; 0,88]; p=0,002). Das entspricht einer Verringerung von 29 % des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm. Die mediane Überlebenszeit beträgt 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,5 Monate in Docetaxel-Arm. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (43,2 % vs. 34,6 %).

### ***Krankheitssymptomatik***

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Krankheitssymptomatik ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel in den EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen Mundschmerzen (HR=0,53; 95 %-KI: [0,39; 0,72]; p<0,001), periphere Neuropathie (HR=0,64; 95 %-KI:[0,49; 0,86]; p=0,002) und Alopezie (HR=0,09; 95 %-KI: [0,06; 0,13]; p<0,001).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel hinsichtlich:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR=0,52; 95 %-KI: [0,44; 0,61]; p<0,001).
- Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad 3-5 (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67]; p<0,001).
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62]; p<0,001).

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

## 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

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 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 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 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 4-80: 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>
Nicht zutreffend						

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 4-81: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 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 4-83: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

*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.*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie“ umfasst zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, sowie Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

Es wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab vs. Docetaxel in Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie untersucht. Somit können für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II/III-Zulassungsstudie KEYNOTE 010 vorgenommen. Die qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte Studie KEYNOTE 010 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (36). Ziel der Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit von Pembrolizumab vs. Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zu untersuchen. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2.2).

Insgesamt ist die Aussagekraft der Studienergebnisse der Studienpopulation von KEYNOTE 010 für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie hoch.

#### **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):*

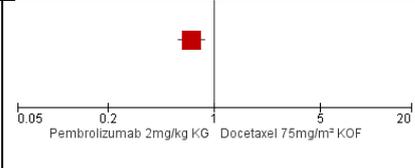
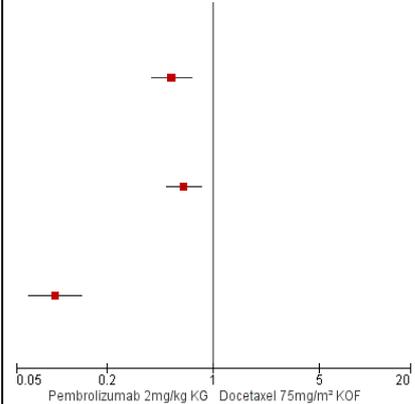
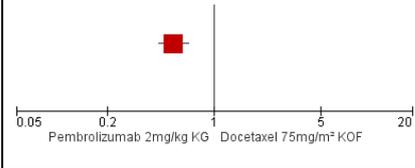
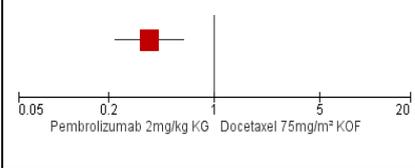
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie und für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, wie in Tabelle 4-84 dargestellt, feststellen.

Tabelle 4-84: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus Docetaxel

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,71 [0,58; 0,88] p=0,002  Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 43,2 % vs. 34,6 %	erheblich		Hinweis
<b>Krankheitssymptomatik</b>				
EORTC-QLQ-C30	kein Zusatznutzen			
EORTC-QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Mundschmerzen: Hazard Ratio 0,53 [0,39;0,72] p<0,001  Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala periphere Neuropathie: Hazard Ratio 0,64 [0,49;0,86] p=0,002  Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Alopezie: Hazard Ratio 0,09 [0,06;0,13] p<0,001	beträchtlich		Anhaltspunkt
<b>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>				
EORTC-QLQ-C30	kein Zusatznutzen			
EQ-5D VAS	kein Zusatznutzen			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b> (Behandlungsdauer: 3,5 Monate vs. 2,0 Monate)				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,54 [0,43;0,67] p<0,001  Anteil der Patienten mit Ereignis: 46,6 % vs. 56,0 %	erheblich bis beträchtlich		Anhaltspunkt
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Hazard Ratio 0,37 [0,22;0,62] p<0,001  Anteil der Patienten mit Ereignis: 8,3 % vs. 13,6 %			
KI: Konfidenzintervall; Am-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events				

### ***Gesamtüberleben***

- Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. Docetaxel (HR=0,71; 95 %-KI: [0,58; 0,88]; p=0,002). Patienten unter Pembrolizumab leben im Median zwei Monate länger als Patienten unter Docetaxel. Der Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten, war unter Pembrolizumab größer (43,2 % vs. 34,6 %).
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab vs. Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

### ***Krankheitssymptomatik***

- In der Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mundschmerzen: HR=0,53, 95 %-KI: [0,39; 0,72], p<0,001; periphere Neuropathie: HR=0,64 95 %-KI: [0,49; 0,86], p=0,002; Alopezie HR=0,09, 95 %-KI: [0,06; 0,13]; p<0,001).
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist wegen der Rücklaufquote und der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten als hoch zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine „spürbare Linderung der Erkrankung“ vor.
- Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

- Hinsichtlich Schwerer unerwünschter Ereignisse, CTCAE-Grad 3-5 (HR=0,54; 95 %-KI: [0,43; 0,67]; p<0,001) und Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen (HR=0,37; 95 %-KI: [0,22; 0,62]; p<0,001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.
- Trotz einer längeren Therapiedauer unter Pembrolizumab vs. Docetaxel (3,5 Monate vs. 2,0 Monate) traten weniger Ereignisse auf.
- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen dem Vorliegen einer möglichen informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ bzw. „eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ vor.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen von unterschiedlichem Ausmaß (beträchtlich bis erheblich)** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

#### **Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist**

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu BSC (zVT) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie untersucht. Somit können für diese Patienten keine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden.

#### **Gesamtfazit**

Anhand der vorgelegten Analysen zeigen sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Krankheitssymptomatik sowie ein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Die dargestellten Daten der Studie KEYNOTE 010 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel die wirksamere und besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC nach vorheriger Chemotherapie ist.

#### **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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Erheblicher Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) 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)

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> 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).*

##### **KEYNOTE 010**

###### Studienbericht

- MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 010 (P010V01): 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 (NSCLC). 2015.

###### Publikationen

- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2015.

###### Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. Study of Two Doses of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Docetaxel in Previously-Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). 2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905657>. Zugriff am: 22.06.2016.
- EU Clinical Trials Register. 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. 2016. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004391-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19). Zugriff am: 21.06.2016.
- ICTRP Search Portal. 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 (BE). 2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004391-19/BE>. Zugriff am: 21.06.2016.

- ICTRP Search Portal. 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 (CZ). 2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004391-19/CZ>. Zugriff am: 21.06.2016.
- PharmNet.Bund. 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. 2016. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>. Zugriff am: 21.06.2016.

#### 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. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). 2014. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>. Zugriff am: 21.06.2016.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2016.
3. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für DOCETAXEL ACCORD® (Docetaxel) 20 mg/ 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2016. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-146, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 06.01.2016.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev.3. 2005. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf). Zugriff am: 25.05.2016.
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev.4. 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). Zugriff am: 25.05.2016.

8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 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. 2008. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf). Zugriff am: 08.06.2016.
9. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GEBÜHRENWESEN (IQWiG). Rapid Report – Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. 2011. URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf). Zugriff am: 21.06.2016.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
11. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *EORTC Study Group on Quality of Life. European journal of cancer*. 1994;30A(5):635-42.
12. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.
13. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2011;11:353.
14. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1249-54.
15. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1997;6(2):103-8.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
17. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GEBÜHRENWESEN (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). 2013. URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-13\\_Addendum-zum-Auftrag-A12-15\\_Crizotinib.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf). Zugriff am: 25.05.2016.
18. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *PharmacoEconomics*. 2007;25(5):365-84.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5:70.
20. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GEBÜHRENWESEN (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015. URL:

- [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf). Zugriff am: 21.06.2016.
21. MAINTENANCE AND SUPPORT SERVICES ORGANIZATION (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide Version 17.0. 2014. URL: [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_17\\_0\\_english.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_17_0_english.pdf). Zugriff am: 26.01.2016.
  22. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GEBÜHRENWESEN (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 290, Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30\\_A15-01\\_Nintedanib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Zugriff am: 25.05.2016.
  23. ClinicalTrials.gov. Study of Two Doses of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Docetaxel in Previously-Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). 2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905657>. Zugriff am: 22.06.2016.
  24. EU Clinical Trials Register. 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. 2016. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004391-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19). Zugriff am: 21.06.2016.
  25. ICTRP Search Portal. 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 (BE). 2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004391-19/BE>. Zugriff am: 21.06.2016.
  26. ICTRP Search Portal. 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 (CZ). 2016. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004391-19/CZ>. Zugriff am: 21.06.2016.
  27. PharmNet.Bund. 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. 2016. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>. Zugriff am: 21.06.2016.
  28. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 010 (P010V01): 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 (NSCLC). 2015.
  29. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015.
  30. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1475-84.
  31. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
  32. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 21.06.2016.
33. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>. Zugriff am: 21.06.2016.
34. EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Version 3.0. 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>. Zugriff am: 25.05.2016.
35. EuroQol GROUP. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. 2015. URL: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders/Flyers/EQ-5D-3L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders/Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf). Zugriff am: 25.05.2016.
36. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Verfahrensordnung. Stand April 2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf). Zugriff am: 21.06.2016.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.06.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 2016 Juni 22	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp lung non small cell cancer/	36.295
2	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).ti,ab.	61.675
3	nsclc.ti,ab.	46.171
4	1 or 2 or 3	88.480
5	exp pembrolizumab/	1.329
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).ti,ab.	570
7	(PD-1 or PD1).ti,ab.	8.540
8	5 or 6 or 7	9.298
9	(random* or double-blind*).tw.	1.144.385
10	placebo*.mp.	377.624
11	9 or 10	1.329.702
12	4 and 8 and 11	148

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.06.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 23 Juni 2016	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	38.589
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).ti,ab.	45.171
3	1 or 2	52.125
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).ti,ab.	251
5	(PD-1 or PD1).ti,ab.	4.264
6	4 or 5	4.365
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.043.025
8	Placebo*.mp.	191.274
9	7 or 8	1.099.847
10	3 and 6 and 9	22

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	OVID	
<b>Datum der Suche</b>	23.06.2016	
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	2.110
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).ti,ab.	5.040
3	1 or 2	5.184
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).ti,ab.	25
5	(PD-1 or PD1).ti,ab.	125
6	4 or 5	137
7	3 and 6	18

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.06.2016
<b>Suchstrategie</b>	Conditions: non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	59

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.06.2016
<b>Suchstrategie</b>	non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC [Condition] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [Intervention] AND [Recruitment Status: All]
<b>Treffer</b>	<b>127</b> Einträge zu <b>69</b> Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.06.2016
<b>Suchstrategie</b>	(non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	<b>11</b>

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.06.2016
<b>Suchstrategie 1</b>	Pembrolizumab [Active substance] ODER Lambrolizumab [Active substance] ODER Keytruda [Active substance] ODER MK-3475 [Active substance] ODER MK3475 [Active substance] ODER SCH-900475 [Active substance] ODER SCH900475 [Active substance] UND Lung Cancer [Medical condition]
<b>Treffer (1)</b>	<b>3</b>
<b>Suchstrategie 2</b>	Pembrolizumab [Title] ODER Lambrolizumab [Title] ODER Keytruda [Title] ODER MK-3475 [Title] ODER MK3475 [Title] ODER SCH-900475 [Title] ODER SCH900475 [Title] UND Lung Cancer [Medical condition]
<b>Treffer (2)</b>	<b>4</b>
<b>Suchstrategie 3</b>	Keytruda [Product name/code] ODER MK-3475 [Product name/code] ODER MK3475 [Product name/code] ODER SCH-900475 [Product name/code] ODER SCH900475 [Product name/code] UND Lung Cancer [Medical condition]
<b>Treffer (3)</b>	<b>4</b>
<b>Treffer (1-3)<sup>a</sup></b>	<b>4</b>
a: Nach Ausschluss der Duplikate.	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

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

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurde nur eine Publikation im Volltext gesichtet, die für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen wird. Es wurden somit keine Studien ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

Ifd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib	A1, A3, A4, A5
2)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III B Non-Small Cell Lung Cancer	A3, A5
3)	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	A3
4)	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)	A3, A5
5)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer	A1, A2, A3, A5
6)	NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)	A1, A2, A3
7)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025)	A2, A3, A5
8)	NCT02578680	Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)	A1, A2, A3
9)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)	A2, A3

Ifd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
10)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3
11)	NCT02475213	Safety Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer	A2, A3, A5
12)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer	A2, A3, A5
13)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms	A3, A5
14)	NCT02142738	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)	A1, A2, A3
15)	NCT02504372	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091)	A1, A2, A3
16)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC	A2, A3
17)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy	A3, A5
18)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and MK-3475 in NSCLC	A1, A3, A5
19)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium	A2, A3, A5
20)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	A2, A3, A5
21)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC	A1, A2, A3
22)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC	A2, A3, A5
23)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients	A1, A2, A3, A4, A5
24)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	A2, A3
25)	NCT02444741	MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3

<b>Ifd. Nr.</b>	<b>Studien-ID</b>	<b>Titel der Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
26)	NCT02713529	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer	A2, A3, A5
27)	NCT02637531	A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549	A1, A2, A3, A5
28)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3, A5
29)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients	A2, A3, A5
30)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC	A1, A2, A3
31)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With INCB039110 and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors	A2, A3, A5
32)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors	A2, A3, A5
33)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel	A1, A2, A3
34)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients	A1, A2, A4
35)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)	A1, A2, A3
36)	NCT02608385	Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors	A2, A3, A5
37)	NCT02043665	Systemic Treatment Of Resistant Metastatic Disease Employing CVA21 and Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer and Bladder Cancer (STORM/ KEYNOTE-200)	A1, A2, A3, A4, A5
38)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With ACP-196 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	A3
39)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer	A2, A3, A5
40)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	A3, A5

<b>Ifd. Nr.</b>	<b>Studien-ID</b>	<b>Titel der Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
41)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	A2, A3, A5
42)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001)	A2, A3
43)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC	A2, A3, A5
44)	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in NSCLC PS2 Patients	A2, A3, A5
45)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab	A2, A3, A4, A5
46)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies	A2, A3, A4, A5
47)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1	A2, A3, A5
48)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3, A5
49)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab	A2, A3, A4, A5
50)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	A2, A3, A4, A5
51)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 MK-3475-037 KEYNOTE-037)	A2, A3, A5
52)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1)	A2, A3, A5
53)	NCT02587455	Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Lung	A2, A3, A5
54)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	A3, A4, A5
55)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)	A1, A2, A3

<b>Ifd. Nr.</b>	<b>Studien-ID</b>	<b>Titel der Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
56)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer	A1, A2, A3, A5
57)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging	A2, A3, A5
58)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001)	A2, A3, A5
<b>ICTRP WHO</b>			
59)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and MK-3475 in NSCLC	A1, A3, A5
60)	2014-005614-29	A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment	A2, A3
61)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors	A2, A3, A5
62)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC	A2, A3, A5
63)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients	A1, A2, A3, A4, A5
64)	NCT02637531	A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549	A1, A2, A3, A5
65)	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	A3
66)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	A2, A3, A4, A5
67)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab	A2, A3, A4, A5
68)	2015-000575-27	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer	A1, A2, A3
69)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3, A5
70)	NCT02444741	MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3
71)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients	A1, A2, A4

Ifd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
72)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	A3, A4, A5
73)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies	A2, A3, A4, A5
74)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC	A1, A2, A3
75)	2014-001473-14	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042)	A1, A2, A3
76)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3
77)	2014-005118-49	Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer	A2, A3
78)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With ACP-196 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	A3
79)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib	A1, A3, A4, A5
80)	NCT02551432	Pembrolizumab and Paclitaxel in Refractory Small Cell Lung Cancer	A1, A2, A3, A5
81)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With INCB039110 and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors	A2, A3, A5
82)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms	A3, A5
83)	NCT02580994	Pembrolizumab in Untreated Extensive SCLC	A1, A2, A3
84)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer	A1, A2, A3, A5
85)	2014-000323-25	Pembrolizumab versus SOC in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic NSCLC	A1, A2, A3
86)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer	A2, A3, A5
87)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III B Non-Small Cell Lung Cancer	A3, A5
88)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	A2, A3, A5
89)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	A3, A5

<b>Ifd. Nr.</b>	<b>Studien-ID</b>	<b>Titel der Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
90)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037)	A2, A3, A5
91)	NCT02402920	Phase I Trial of MK-3475 and Concurrent Chemo/Radiation for the Elimination of Small Cell Lung Cancer	A1, A2, A3, A4
92)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer	A2, A3, A5
93)	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in NSCLC PS2 Patients	A2, A3, A5
94)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel	A1, A2, A3
95)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer	A2, A3, A4
96)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC	A1, A2, A3
97)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	A2, A3
98)	NCT02713529	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer	A2, A3, A5
99)	NCT02475213	Safety Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer	A2, A3, A5
100)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC)	A2, A3, A5
101)	NCT02608385	Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors	A2, A3, A5
102)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)	A1, A2, A3
103)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025)	A2, A3, A5

<b>Ifd. Nr.</b>	<b>Studien-ID</b>	<b>Titel der Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
104)	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)	A3, A5
105)	2015-001123-22	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)	A2, A3
106)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)	A2, A3
107)	NCT02331251	Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus)	A2, A3, A5
108)	NCT02578680	Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)	A1, A2, A3
109)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium	A2, A3, A5
110)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC	A2, A3, A5
111)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy	A3, A5
112)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients	A2, A3, A5
113)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	A2, A3, A5
114)	2014-000323-25	MK-3475 versus SOC in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic NSCLC	A1, A2, A3
115)	2014-003935-20	Nivolumab in patients with progressive malignant pleural mesothelioma: NivoMes	A1, A2, A3, A5
116)	2015-003694-15	Phase III study of Pemetrexed+Platinum with or without Pembrolizumab in first line (1L) metastatic non-squamous NSCLC.	A1, A2, A3
117)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)	A1, A2, A3

Ifd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
118)	2015-005156-94	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer	A1, A2, A3, A5
119)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001)	A2, A3, A5
120)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1)	A2, A3, A5
121)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging	A2, A3, A5
122)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer	A1, A2, A3, A5
123)	2014-001473-14	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042)	A1, A2, A3
124)	2014-005614-29	A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment.	A2, A3
125)	2015-000575-27	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer	A1, A2, A3
<b>EU Clinical Trials Register</b>			
126)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	A2, A3
127)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung cancer (sNSCLC)	A2, A3
128)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy	A1, A2, A3
129)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189)	A1, A2, A3

<b>Ifd. Nr.</b>	<b>Studien-ID</b>	<b>Titel der Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
130)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042)	A1, A2, A3
131)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	A1, A2, A3
132)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158)	A2, A3, A5
133)	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study	A2, A3
134)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2	A2, A3, A5
135)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 2 Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer	A1, A2, A3, A5
<b>PharmNet.Bund.</b>			
136)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	A2, A3
137)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)	A2, A3
138)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189)	A1, A2, A3
A1: Patientenpopulation; A2: Prüfintervention; A3: Vergleichsintervention; A4: Patientenrelevante Endpunkte; A5: Studientyp			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 exprimieren und deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p>Hypothese 1: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel bei Patienten im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen.</p> <p>Hypothese 2: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS&gt;1 %) zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</li> </ul> <p>Hypothese 1: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel bei Patienten im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung führen.</p> <p>Hypothese 2: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS&gt;1 %) zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS&gt;1 %).</li> </ul> <p>Das primäre Studienziel wird erfüllt, wenn mindestens ein Pembrolizumab-Arm gegenüber Docetaxel überlegen ist entweder hinsichtlich des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung oder hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben bei einer Interimsanalyse oder der finalen Analyse im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) oder in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS&gt;1 %).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 exprimieren und deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates (ORR)</li> <li>• Ansprechdauer</li> </ul>

		<p>Beurteilung der Gesamtansprechrates und Ansprechdauer von Pembrolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel nach RECIST 1.1 durch unabhängigen Radiologen im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS<math>&gt;</math>1 %).</p> <p><b>Explorative Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 exprimieren und deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Gesamtansprechrates und Ansprechdauer bewertet nach irRC (immune-related response criteria) im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS<math>&gt;</math>1 %)</li> <li>• Änderungen im Tumolvolumen</li> <li>• Einfluss des Alters der Tumorprobe (archivarisch vs. neu) auf die primären Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben</li> <li>• Korrelation zwischen Änderungen im Tumolvolumen und Gesamtüberleben im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %)</li> <li>• Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Ausgangswert mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen und EORTC QLQ LC13 im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS<math>&gt;</math>1 %)</li> <li>• Nutzen für den Patienten mittels EuroQoL EQ-5D Fragebogen</li> <li>• Ressourcennutzung in der Gesundheitsversorgung</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-II/III Studie.</p> <p>Erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 exprimieren und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist wurden im Verhältnis 1:1:1 in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen</li> <li>• Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen</li> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF alle drei Wochen</li> </ul> <p>Die Patienten wurden vor der Randomisierung stratifiziert nach dem Grad der PD-L1 Expression (stark positive vs. schwach positiv), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (0 vs. 1) und der geografischen Region (Ost-Asien vs. nicht Ost-Asien).</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien),	<p>Amendment 01 am 25. April 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Einschlusskriterien von Patienten mit Plattenepithelkarzinom zu Patienten mit Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom deren Tumore PD-L1 exprimieren</li> </ul>

	mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgewebe kann neu erhaltenen Formalin - fixierten Probe oder einer alten Formalin – fixierten, in Paraffin eingebetteten Probe stammen</li> <li>• Der Pembrolizumab 2 mg / kg Q3W Arm wurde durch einen 10 mg / kg Q2W Arm ausgetauscht, um unterschiedliche Dosierungsschema zu untersuchen</li> <li>• Die Pembrolizumab Behandlungsarme wurden nicht mehr verblindet</li> <li>• Die primären statistischen Analysen wurden von allen Patienten deren Tumore PD-L1 exprimieren, auf jene deren Tumorexpression stark positiv (TPS<math>\geq</math>50 %) ist, eingeschränkt</li> </ul> <p>Amendement 03 vom 24. Juni 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Amendement 03 wurde der 10 mg/kg Q2W Studienarm verworfen und durch den 2 mg/kg Q3W Studienarm ersetzt. Die Fallzahl wurde von 660 zu 920 Personen geändert.</li> </ul> <p>Amendement 06 vom 2. August 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Amendement 06, wurde die primäre Analysepopulation von stark positiven (TPS<math>\geq</math>50 %) zu PD-L1 positiven (TPS<math>&gt;</math>1 %) geändert; Die Ziel-Effektgröße (Hazard Ratio [HR]) wurde erhöht. Die Rationale für die Änderung war das Fehlen eines Schwellenwerts um stark positive (TPS<math>\geq</math>50 %) PD-L1 Expression zu definieren.</li> </ul> <p>Amendement 08 vom 10. April 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Amendement 08 implementiert die Stratifikation der Patienten vor der Randomisierung nach PD-L1 Status (stark positive vs. schwach positive). 441 Patienten wurden vor Einführung des Stratifizierungsfaktors in die Studie eingeschlossen.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>2) Alter <math>\geq</math>18 Jahre</li> <li>3) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten.</li> <li>4) Histologisch und zytologisch bestätigte Diagnose des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und mindestens eine messbare Läsion entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1).</li> <li>5) Bestätigte radiologische Progression nach RECIST 1.1 von NSCLC nach Behandlung von mindestens zwei Zyklen einer platinhaltigen Doblette für Stadium IIIB/IV oder wiederkehrende Erkrankung. <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Zusätzlich, bei Patienten mit einer EGFR-Mutation: eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit einem TKI (Erlotinib, Gifitinib oder Afatinib).</li> <li>b) Zusätzlich, bei Patienten mit einer ALK-Translokation: eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit Crizotinib.</li> </ol> </li> <li>6) ECOG-Leistungsstatus von 0 or 1</li> <li>7) Adequate Organfunktion definiert als:</li> </ol>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Neutrophilenzahl: <math>\geq 1,500</math> /m<math>\mu</math>L</li> <li>- Blutplättchen: <math>\geq 100,000</math> /m<math>\mu</math>L</li> <li>- Hämoglobin: <math>\geq 9</math> g/dL oder <math>\geq 5,6</math> mmol/L (ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen)</li> <li>- Serumkreatinin: <math>\leq 1,5</math> x ULN (Upper Limit of Normal) ODER berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl)<sup>a</sup> <math>\geq 60</math> mL/min für Patienten mit Kreatininlevels <math>&gt; 1,5</math> x ULN</li> <li>- Gesamt-Bilirubin: <math>\leq</math> ULN</li> <li>- Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): <math>\leq 1.5</math> x ULN</li> <li>- Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit <math>\leq 1,5</math> x ULN</li> <li>- Thyroid-stimulierendes Hormon (TSH) -Werte im Normbereich</li> </ul> <p>8) Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen</p> <p>9) Der Tumor soll PD-L1 positive (stark oder schwach) sein</p> <p>10) Alle früheren, mit einer antineoplastischen Therapie zusammenhängenden Toxizitäten müssen einen Schweregrad <math>\leq 1</math> gemäß den CTCAE-Kriterien aufweisen</p> <p>11) Personen in fortpflanzungsfähigem Alter mussten kontrazeptive Maßnahmen ergreifen.</p> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vorbehandlung mit Docetexal für NSCLC</li> <li>2) Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb der 30 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation.</li> <li>3) Systemische Steroidtherapie innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder jegliche andere Form von Immunsuppressiva.</li> <li>4) Systemische oder lokale antineoplastische Therapie während der Studie</li> <li>5) Vorgegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, antineoplastische biologische Therapie, größere Operation innerhalb von 3 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation; vorherige Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitor oder palliative Radiotherapie innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Dosis der Studienmedikation.</li> <li>6) Vorbehandlung mit einem anderen anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-PD-L2 Wirkstoff oder anti-zytotoxisch T-Lymphozyt-assoziiertes Antigen-4 (CTLA-4) Antikörper</li> <li>7) Vorgeschichte einer malignen Erkrankung.</li> <li>8) Aktive Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Nachweis einer Progression, welche durch MRI innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum dokumentiert ist</li> <li>- kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen</li> <li>- keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum</li> </ul> </li> </ol>
--	--	---

		<p>9) Aktive Autoimmunerkrankung.</p> <p>10) Allogenes Gewebe/ Organtransplantation.</p> <p>11) Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis</p> <p>12) Patienten, die ein Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum bekommen haben oder werden.</p> <p>13) Aktive Infektionen.</p> <p>14) Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>15) Aktive Virushepatitis B oder C.</p> <p>16) Jeglicher Zustand, jegliche Therapie oder Laborabnormalität, der/die die Ergebnisse verzerren könnte.</p> <p>17) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs.</p> <p>18) Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch.</p> <p>19) Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>20) Patienten, die mit einem starken CYP3A4 Inhibitor behandelt werden</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>198 Studienzentren in 24 Ländern:          Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Japan, Korea, Litauen, Niederlande, Portugal, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten.</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Interventionsarm</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 2 mg/kg KG 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen</li> <li>• Pembrolizumab 10 mg/kg KG 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen</li> </ul> <p>Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.</p> <p><b><u>Kontrollarm</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> als 60-minütige i.v. Infusion alle drei Wochen</li> </ul> <p>Behandlung mit Docetaxel bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtung)	<p><b><u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gesamtüberleben</li> <li>2) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1</li> </ol> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></b></p> <p>Für das PD-L1 stark positive Stratum:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach irRC</li> <li>- Gesamtansprechrate definiert nach RECIST-Kriterien Version</li> </ul>

	n, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>1.1 und irRC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansprechdauer</li> </ul> <p><b><u>Patientenberichtete Zielkriterien:</u></b></p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Krankheitssymptomatik gemessen mit den standardisierten Fragebögen in Woche 3, 6, 12, 24, 36:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) eEORTC QLQ-C30</li> <li>2) eEORTC QLQ-LC13</li> <li>3) eEQ-5D</li> </ol> <p><b><u>Sicherheitszielkriterien</u></b></p> <p>Mehrstufiger Ansatz für die Analysen der Sicherheitszielkriterien:</p> <p><b>Tier 1:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diarrhö (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), mögliche immunologische Ätiologie</li> <li>2) Colitis (CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>), mögliche immunologische Ätiologie</li> <li>3) Pneumonitis (CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>), mögliche immunologische Ätiologie</li> <li>4) Hyperthyreose und Hypothyreose (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), mögliche immunologische Ätiologie</li> </ol> <p><b>Tier 2:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Unerwünschte Ereignisse</li> <li>2) Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5</li> <li>3) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>4) Beginn und Dauer des ersten unerwünschten Ereignisses CTCAE-Grad 3-5</li> <li>5) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse</li> <li>6) Therapieassoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>7) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5</li> <li>8) Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis</li> <li>9) Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</li> <li>10) Todesfälle</li> <li>11) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter <math>\geq 4</math> Patienten in einer der Behandlungsgruppen)</li> </ol> <p><b>Tier 3:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz <math>&lt; 4</math> Patienten in allen Behandlungsgruppen)</li> <li>2) Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Laborwerte, EKG, Vitalparameter)</li> </ol>
--	--	---

<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 10 vom 06. Juli 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Amendment 10 wurden die folgenden Ziele von sekundären zu primären Studienzielen geändert um eine frühere Bestimmung des Einflusses von Pembrolizumab auf das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und das Gesamtüberleben in der Gesamtstudienpopulation zu ermöglichen.             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Beurteilung des Gesamtüberlebens in vorbehandelten Patienten mit NSCLC deren Tumore PD-L1 exprimieren und mit Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel behandelt werden</li> <li>2) Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST 1.1 durch eine unabhängige radiologische Bewertung in vorbehandelten Patienten mit NSCLC deren Tumore PD-L1 exprimieren und mit Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel behandelt werden</li> </ol> </li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die kalkulierte Fallzahl war geplant 460 Patienten im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %); 920 Patienten in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS<math>&gt;</math>1 %).</p> <p>Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ca. 200 Todesfälle im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %) in drei Behandlungsarme</li> <li>2) Ca. 140 Todesfälle zwischen einem Pembrolizumab-Arm und Docetaxel-Arm und einem HR von 0,55 beträgt die Power 81 % (einseitiger Test, <math>\alpha=0,825</math> %).</li> <li>3) Gesamtüberleben folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 9 Monaten im Docetaxel-Arm</li> <li>4) Rekrutierungszeitraum von 16 Monaten und mindestens acht Monate Nachbeobachtungszeit</li> <li>5) Dropout-Rate von 2 % in 12 Monaten</li> </ol>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimsanalyse I:</u></p> <p>Analyse der Gesamtansprechrates im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %):</p> <p>Anzahl der randomisierten Patienten: ca 120          Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 10 Monaten          Nachbeobachtung : ca. drei Monate</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit oder Abbruch eines der Pembrolizumab-Arme aufgrund von Unwirksamkeit gegenüber dem anderen Pembrolizumab-Arm, basierend auf der Gesamtansprechrates.</p> <p><u>Interimsanalyse II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Gesamtüberleben im stark positiven PD-L1 Stratum (TPS<math>\geq</math>50 %):             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anzahl der randomisierten Patienten: ca. 414</li> <li>2) Anzahl der Ereignisse des Endpunktes „Überleben ohne</li> </ol> </li> </ul>

		<p>Fortschreiten der Krebserkrankung“: ca. 175</p> <p>3) Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 19 Monaten</p> <p>4) Anzahl der Todesfälle: ca. 120</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit von Pembrolizumab vs. Docetaxel im Gesamtüberleben oder Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1 Expression (stark positiv [TPS $\geq$ 50 %] vs. schwach positiv [TPS=1-49 %]), geografischer Region (Ost-Asien vs. nicht Ost-Asien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) in drei Studienarme.
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Pembrolizumab-Arme oder dem Docetaxel-Arm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet.</p> <p>Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.</p>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Randomisierung durchgeführt von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	<p>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,</p>	<p>a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet.</p> <p>c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee beurteilt.</p> <p>Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt.</p>

	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Für die Positivität des PD-L1 Biomarkers der randomisierten Patienten wurde eine doppelt verblindete Technik verwendet. Den Patienten, den Untersuchern und den Mitarbeitern oder Beauftragten des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Evaluation der Patienten involviert waren, war der PD-L1 Status unbekannt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></b> Alle Analysen werden von Pembrolizumab vs. Docetaxel im positiven PD-L1 Stratum (TPS&gt;50 %) und in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation (TPS&gt;1 %) durchgeführt.</p> <p><b><u>Gesamtüberleben:</u></b> - Analysepopulation: ITT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) - Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron’s tie handling“ Methode, adjustiert nach PD-L1 Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus.</p> <p><b><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></b> - Analysepopulation ITT- Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) - Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie handling Methode“ adjustiert nach PD-L1 Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus.</p> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></b> <b><u>Gesamtansprechrate:</u></b> - Analysepopulation: ITT-Population - Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus.</p> <p><b><u>Ansprechdauer:</u></b> - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode. - Nur Patienten mit einem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen werden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p><b><u>Explorative Zielkriterien:</u></b>  Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ LC13, EuroQoL EQ-5D):</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip</li> <li>Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und Krankheitssymptomatik; Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach PD-L1 Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus</li> <li>Die primäre Analyse aller Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem Mixed Effect Model unter der "missing at random" (MAR) Annahme.</li> <li>Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI basierend auf dem cLDA Modell mit den Stratifikationsfaktoren PD-L1 Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite.</li> </ul> <p><b><u>Sicherheitszielkriterien:</u></b> Alle Analysen werden im positiven PD-L1 Stratum und in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation durchgeführt.</p> <p><b>Tier 1</b> - Analysepopulation: APaT-Population - Miittinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte</p> <p><b>Tier 2</b> - Analysepopulation: APaT-Population - Miittinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI</p> <p><b>Tier 3</b> - Analysepopulation: APaT-Population - Deskriptive Statistik</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Überlebenszeitanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen dargestellt. Zusätzlich werden zudem spezifische unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse sowie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse) dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b><u>Subgruppenanalysen</u></b> Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (&lt;65 vs. ≥65 Jahre)</li> <li>- Geschlecht (Männer vs. Frauen)</li> <li>- Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)</li> <li>- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>- Geografische Region (Ostasien vs. Nicht Ostasien)</li> <li>- Ethnizität (Ostasiatisch vs. Nicht- Ostasiatisch)</li> <li>- Raucher (aktiver Raucher/Ex-Raucher vs. Nicht-Raucher)</li> <li>- Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht- Plattenepithelkarzinom)</li> <li>- PD-L1 Expressionsstatus (stark positiv vs. schwach positiv)</li> <li>- ALK-Translokationsstatus (mutiert vs. Wildtyp)</li> <li>- EGFR-Mutationsstatus (mutiert vs. Wildtyp)</li> </ul>

		<p>- Alter der Tumorprobe (archivarisch vs. neu)</p> <p><b><u>Sensitivitätsanalysen</u></b></p> <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung mit und ohne Zensierung der Therapiewechsler</li> <li>- Rank-preserving-structural-failure-time (RPSFT)-Ansatz zur Adjustierung der Therapiewechsler</li> </ul> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>Situation 1: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch</li> </ul> <p>Situation 2: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neuer Antikrebsbehandlung</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neuer Antikrebsbehandlung</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung</li> </ul> <p>Situation 3: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach <math>\leq 1</math> verpasster Krankheitsbewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</li> </ul> <p>Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach <math>\geq 2</math> verpasster Krankheitsbewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor <math>\geq 2</math> verpassten Krankheitsbewertungen</li> <li>- Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</li> </ul> <p>Krankheitssymptomatik:</p> <p><b>EORTC QLQ-C30</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte</li> <li>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 12, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme</li> </ul> <p><b>EORTC QLQ-LC13</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung</li> </ul>
--	--	---

		<p>um 10 Punkte</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 12, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <p>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 12, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme</p> <p>EQ-5D VAS</p> <p>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte zu Woche 12, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 10 aus Herbst et al. (29) am Ende des Dokumentes.
<b>13a</b>	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	<p><b><u>Aus Herbst et al. (29):</u></b></p> <p><b><u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG</u></b></p> <p>a) n=345 b) n=339 c) n=344</p> <p><b><u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG</u></b></p> <p>a) n=346 b) n=343 c) n=346</p> <p><b><u>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF</u></b></p> <p>a) n=343 b) n=309 c) n=343</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b><u>Aus Herbst et al. (29):</u></b></p> <p><b><u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG</u></b></p> <p>Studienabbruch (n=271) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=34) Krankheitsprogression (n=124) Tod (n=21) Entscheidung des Prüfarztes (n=82) Widerruf der Einwilligung (n=5)</p>

		<p>Protokollverletzung (n=2) Andere Gründe (n=3)</p> <p><u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG</u></p> <p>Studienabbruch (n=271) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=32) Krankheitsprogression (n=126) Tod (n=21) Entscheidung des Prüfarztes (n=74) Widerruf der Einwilligung (n=10) Protokollverletzung (n=1) Andere Gründe (n=7)</p> <p><u>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF</u></p> <p>Studienabbruch (n=317) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=47) Krankheitsprogression (n=89) Tod (n=21) Entscheidung des Prüfarztes (n=113) Widerruf der Einwilligung (n=45) Protokollverletzung (n=1) Andere Gründe (n=1)</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 28. August 2013 und der letzte Patient am 27. Februar 2015 in die Studie eingeschlossen. Die geplante Studiendauer war 28 Monate. Der Datenschnitt für die finale Analyse war der 30. September 2015.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die finale Analyse wurde durchgeführt nachdem ~ 200 Todesfälle in allen drei Studienarmen im PD-L1 stark positiven (TPS $\geq$ 50 %) Stratum aufgetreten sind.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

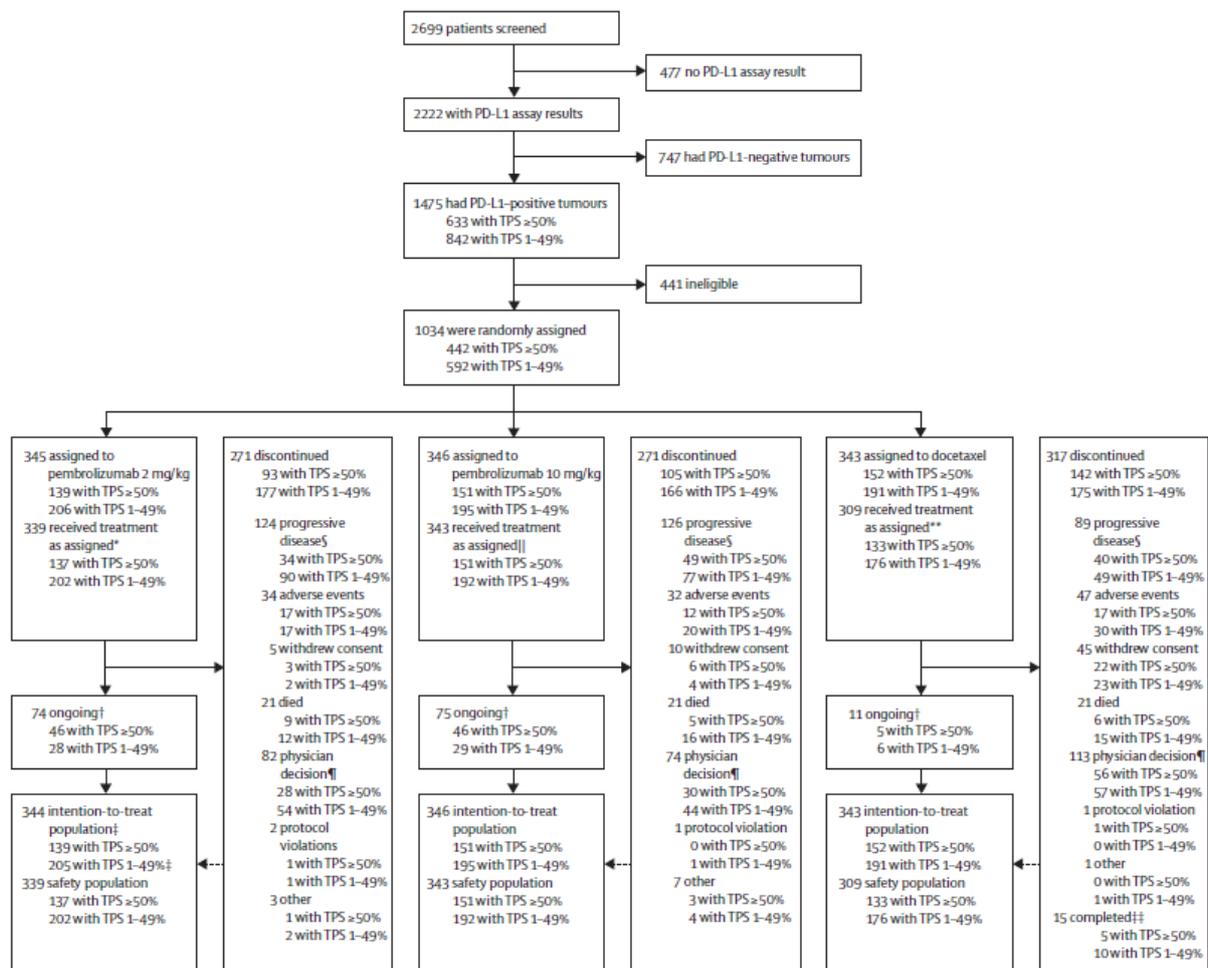


Abbildung 10: Flow-Chart für die KEYNOTE 010 Studie

Quelle: (29)

**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 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 010

Studie: **KEYNOTE 010**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie KEYNOTE 010 wird im Modul 5 übermittelt	P010

**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:

\_\_\_\_\_

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

\_\_\_\_\_

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, teilweise verblindete Studie; Die Patienten waren hinsichtlich des Biomarker-Status verblindet. Im Docetaxel-Arm waren die Patienten nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, teilweise verblindete Studie. Die behandelnden Personen waren hinsichtlich des Biomarker-Status verblindet; Im Docetaxel-Arm waren die behandelnden Personen nicht verblindet.

**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:

---

In der KEYNOTE 010 Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

---

**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:

---

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt deshalb, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Auswertung wurde gemäß FAS – Population durchgeführt.

---

**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:

---

Die Rücklaufquote zu Woche 12 liegt unter 70 % (eEORTC QLQ-C30: 71,9 % im Pembrolizumab-Arm und 62,1 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,8 %; eEORTC QLQ-LC13: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 62,5 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,7 %;).

---

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

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % lag, wird trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden und Methoden zum Ersetzen fehlender Werte das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

---

Die Auswertung wurde gemäß FAS – Population durchgeführt.

---

**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:

Die Rücklaufquote zu Woche 12 liegt unter 70 % (eEORTC QLQ-C30: 71,9 % im Pembrolizumab-Arm und 62,1 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,8 %; EQ-5D VAS: 74,2 % im Pembrolizumab-Arm und 55,9 % im Docetaxel-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 18,3 %;

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % lag, wird trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden und Methoden zum Ersetzen fehlender Werte das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

---

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten – daher kein Verzerrungspotenzial. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 90 % mit der ITT-Population überein (Pembrolizumab-Arm: ITT: 344 Patienten; APaT-Population: 339 Patienten; Chemotherapie-Arm: ITT: 343 Patienten; APaT-Population: 309 Patienten).

---

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

---

Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz der Anwendung von geeigneten statistischen Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---