

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	81
4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik – RCT.....	86

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	108
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	123
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	150
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT	151
4.3.1.3.2.2	Krankheitssymptomatik – RCT	153
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	173
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	182
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	188
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	193
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	193
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	193
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	194
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	194
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	194
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	197
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	197
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	198
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	198
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	198
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	200
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	200
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	201
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	201
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	201
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	202
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	202
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	202
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	202
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	203
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	213
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	214
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	214
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	214
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	214
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	215
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	216
4.7	Referenzliste.....	217
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		223

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	227
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	230
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	231
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	250
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	263

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	34
Tabelle 4-2: Übersicht der durchgeführten Analysen in der Studie KEYNOTE 024	49
Tabelle 4-3: Übersicht der präsentierten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 024....	52
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-11: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien in der Studie KEYNOTE 024	77
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	81
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik.....	86
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-20: 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 15).....	95

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	97
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Muster für das Fehlen von Werten).....	99
Tabelle 4-23: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 15.....	101
Tabelle 4-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15.....	102
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 15.....	103
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15.....	105
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	109
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
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.....	111
Tabelle 4-30: 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 15).....	116
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	117
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Muster für das Fehlen von Werten).....	118
Tabelle 4-33: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 15.....	119
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 15.....	120
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse.....	123
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	154
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen	156
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	157
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	158
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	159
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung	160
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö	161
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	162
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	163
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	164
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	165
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	166

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Husten.....	167
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	168
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	169
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dysphagie.....	170
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie	171
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Alopezie.....	172
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand/LQ.....	174
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion.....	175
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	176
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion.....	177
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion.....	178
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	179
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) EQ-5D VAS.....	180
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D VAS.....	181
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-78: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie KEYNOTE 024.....	188
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	194

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	195
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	195
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	196
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	196
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	198
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	199
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	199
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 4-88: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien auf Endpunktebene.....	205
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	214
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 024	250
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 024.....	264

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 2: Zeit bis zum Therapiewechsel vom SOC-Arm (platinbasierte Kombinationschemotherapien) in den Pembrolizumab-Arm in der Studie KEYNOTE 024 ..	79
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024.....	84
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 024.....	85
Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 024.....	90
Abbildung 6: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 024	90
Abbildung 7: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 024	91
Abbildung 8: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 024	91
Abbildung 9: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 024	92
Abbildung 10: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen der Studie KEYNOTE 024	93
Abbildung 11: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 Dysphagie der Studie KEYNOTE 024.....	93
Abbildung 12: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie der Studie KEYNOTE 024	94
Abbildung 13: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 Alopezie der Studie KEYNOTE 024	94
Abbildung 14: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 024.....	112
Abbildung 15: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 024.....	113
Abbildung 16: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 024....	113
Abbildung 17: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Sozialen Funktion der Studie KEYNOTE 024.....	114

Abbildung 18: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) der Studie KEYNOTE 024.....	115
Abbildung 19: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) der Studie KEYNOTE 024.....	115
Abbildung 20: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024.....	126
Abbildung 21: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024	127
Abbildung 22: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024.....	128
Abbildung 23: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 024	129
Abbildung 24: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024.....	133
Abbildung 25: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024.....	133
Abbildung 26: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Untersuchungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024.....	134
Abbildung 27: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Stoffwechsel und Ernährungsstörungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024.....	134
Abbildung 28: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024	135
Abbildung 29: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024.....	136
Abbildung 30: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 024	139
Abbildung 31: Zeit bis zum Eintreten eines: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 024	140
Abbildung 32: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024	143
Abbildung 33: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024.....	148

Abbildung 34: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024..	149
Abbildung 35: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024	149
Abbildung 36: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 024 modifiziert nach Reck et. al. (35, 66).....	262

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
APaT	All Patients as Treated
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
CD137	4-1BB
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
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eDMC	External Data Monitoring Committee
eEORTC QLQ	Electronic European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
eEQ-5D	Electronic EuroQoL-5 Dimensions
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse-probability-of-censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	Immune-related Response Criteria
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MNAR	Missing not at Random
MTC	Mixed Treatment Comparison
NF- κ B	Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' of Activated B-Cells
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Progression Free Survival)
PRO	Patienten-berichtetes Ereignis (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Terms
Q-TWiST	Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität

Abkürzung	Bedeutung
RANKL	Receptor Activator of NF-κB
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
SA	Sensitivitätsanalyse
SAP	Statistical Analysis Plan
SBRT	Stereotaktische Strahlentherapie
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician's Choice
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFRT	Weitfeld-Strahlentherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®)-Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (nachfolgend bezeichnet als „Standard of Care“ [SOC]) abgeleitet. Dies entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

Die Bewertung erfolgt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) und anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Datenquellen

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen basiert auf den Ergebnissen der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 024 (Evidenzstufe Ib).

Die Studie KEYNOTE 024 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien. Die Studie untersucht neben dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und der Objektiven Ansprechrates, auch die gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche durchgeführt. Dabei wurde gemäß den in Tabelle 4-1 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Studien gesucht, die erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung untersuchen, deren Tumore PD-L1 exprimieren und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Die gesuchte Prüfintervention ist Pembrolizumab als Monotherapie, welche gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet wird. Die

Vergleichsintervention sind platinbasierte Kombinationschemotherapien, die den Therapiestandard in der vorliegenden Indikation darstellen und die der G-BA als zVT benannt hat. Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berichten, eingeschlossen. Der Behandlungszeitraum bzw. die Studiendauer werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert, als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 024 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren ($TPS \geq 50\%$) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstaus (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder Standard of Care (SOC). Als SOC standen fünf verschiedene platinbasierte Kombinationschemotherapien zur Auswahl:

- Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

Die im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung stehenden cisplatin- oder carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien im SOC-Arm entsprechen den Empfehlungen der Leitlinie und der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland.

Die Studie KEYNOTE 024 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 4A- 1.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; p=0,010). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) um 40 %.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erschöpfung: HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; p=0,033
- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; p<0,001
- Dyspnoe: HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; p=0,031
- Appetitverlust: HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; p=0,005
- Verstopfung: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch

signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Mundschmerzen: HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; p<0,001
- Dysphagie: HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; p=0,002
- Periphere Neuropathie: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001
- Alopezie: HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; p<0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017
- Körperliche Funktion: HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001
- Rollenfunktion: HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007
- Soziale Funktion: HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei den visuellen Analogskalen (VAS) des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,69; 95 %-KI: [0,49; 0,96]; p=0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR=0,76; 95 %-KI: [0,60; 0,97]; p=0,025
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; p<0,001

Bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Gesamt: HR=0,17; 95 %-KI: [0,11; 0,26]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,15; 95 %-KI: [0,03; 0,69], p=0,015
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21], p<0,001
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamt: HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61], p<0,001
- Untersuchungen
 - Gesamt: HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99], p=0,045
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Gesamt: HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78], p<0,001
- Erkrankungen des Nervensystems
 - Gesamt: HR=0,64, 95 %-KI: [0,43; 0,96], p=0,030

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69], p<0,001) und bei den Spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09], p=0,042) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR=6,91; 95 %-KI [3,10; 15,38]; p<0,001), schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR=18,59; 95 %-KI [2,47; 139,80]; p=0,005) und schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=15,41; 95 %-KI: [2,04; 116,70]: p=0,008).

Tabelle 4A- 1: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben^f	154	44 (28,6)	Not reached [-; -]	151	64 (42,4)	Not reached [9,4; -]	0,60 [0,41; 0,89]	0,010
Krankheitssymptomatik^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	151	72 (47,7)	5,1 [1,4; 9,6]	148	84 (56,8)	2,4 [1,4; 3,5]	0,71 [0,51; 0,97]	0,033
Übelkeit und Erbrechen	151	37 (24,5)	15,9 [15,9; -]	148	62 (41,9)	5,6 [3,7; 7,2]	0,39 [0,25; 0,59]	<0,001
Schmerzen	151	68 (45,0)	7,6 [4,5; 10,7]	148	72 (48,6)	5,4 [3,7; 6,2]	0,72 [0,51; 1,01]	0,060
Dyspnoe	151	40 (26,5)	Not reached [9,9; -]	148	52 (35,1)	10,7 [4,6; -]	0,63 [0,42; 0,96]	0,031
Schlaflosigkeit	151	50 (33,1)	Not reached [8,3; -]	148	57 (38,5)	7,1 [4,2; -]	0,70 [0,48; 1,03]	0,072
Appetitverlust	151	41 (27,2)	Not reached [-; -]	148	58 (39,2)	6,5 [4,2; 10,7]	0,56 [0,37; 0,83]	0,005
Verstopfung	151	44 (29,1)	Not reached [8,3; -]	148	66 (44,6)	5,4 [3,5; 6,2]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Diarrhö	151	32 (21,2)	Not reached [12,5; -]	148	41 (27,7)	11,1 [7,1; -]	0,63 [0,40; 1,01]	0,054
Finanzielle Schwierigkeiten	151	33 (21,9)	Not reached [-; -]	148	42 (28,4)	Not reached [8,0; -]	0,59 [0,37; 0,94]	0,026
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	151	65 (43,0)	8,3 [2,4; -]	148	66 (44,6)	4,0 [2,4; 5,6]	0,88 [0,62; 1,24]	0,457
Schmerzen (Brust)	151	28 (18,5)	Not reached [-; -]	148	37 (25,0)	Not reached [7,7; -]	0,62 [0,38; 1,02]	0,059
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	47 (31,1)	11,8 [9,9; -]	148	36 (24,3)	9,1 [7,8; -]	1,11 [0,71; 1,72]	0,658
Schmerzen (andere)	151	68 (45,0)	7,6 [5,1; 10,7]	148	62 (41,9)	6,4 [3,5; 8,3]	0,90 [0,63; 1,28]	0,556
Husten	151	45 (29,8)	Not reached [9,7; -]	148	50 (33,8)	8,2 [6,2; 14,1]	0,75 [0,50; 1,14]	0,178
Hämoptoe	151	11 (7,3)	Not reached [-; -]	148	15 (10,1)	Not reached [-; -]	0,59 [0,27; 1,29]	0,189
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomsubskalen								
Mundschmerzen	151	24 (15,9)	Not reached [-; -]	148	46 (31,1)	7,4 [5,8; -]	0,33 [0,20; 0,54]	<0,001
Dysphagie	151	23 (15,2)	Not reached [-; -]	148	39 (26,4)	12,2 [9,1; -]	0,44 [0,26; 0,74]	0,002
Periphere Neuropathie	151	44 (29,1)	13,8 [8,3; -]	148	63 (42,6)	4,9 [3,7; 7,4]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Alopezie	151	14 (9,3)	Not reached [-; -]	148	73 (49,3)	3,5 [1,9; 4,6]	0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^h								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	151	57 (37,7)	11,8 [5,8; -]	148	69 (46,6)	3,7 [2,2; 5,6]	0,65 [0,45; 0,93]	0,017
Körperliche Funktion	151	62 (41,1)	9,0 [7,2; -]	148	77 (52,0)	3,5 [1,7; 4,4]	0,57 [0,41; 0,81]	0,001

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

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^f								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionskalen								
Rollenfunktion	151	59 (39,1)	9,0 [5,6; -]	148	73 (49,3)	4,1 [2,4; 6,1]	0,62 [0,44; 0,88]	0,007
Emotionale Funktion	151	39 (25,8)	Not reached [11,8; -]	148	44 (29,7)	12,1 [7,1; -]	0,71 [0,45; 1,10]	0,120
Kognitive Funktion	151	60 (39,7)	8,3 [5,5; -]	148	57 (38,5)	5,5 [3,5; -]	0,85 [0,59; 1,23]	0,391
Soziale Funktion	151	51 (33,8)	Not reached [7,6; -]	148	75 (50,7)	2,6 [1,4; 4,2]	0,49 [0,34; 0,70]	<0,001
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	151	57 (37,7)	Not reached [5,1; -]	148	74 (50,0)	3,9 [2,2; 5,6]	0,62 [0,44; 0,89]	0,008
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	151	66 (43,7)	6,7 [2,4; -]	148	79 (53,4)	3,0 [1,4; 4,0]	0,69 [0,49; 0,96]	0,030
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	154	148 (96,1)	1,1 [0,7; 1,7]	150	145 (96,7)	0,6 [0,4; 0,9]	0,76 [0,60; 0,97]	0,025
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	154	68 (44,2)	54,1 [27,1; -]	150	66 (44,0)	65,4 [23,1; -]	1,00 [0,71; 1,41]	0,994
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ⁱ	154	82 (53,2)	27,1 [18,1; 44,4]	150	109 (72,7)	5,9 [4,4; 9,0]	0,49 [0,36; 0,66]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	154	14 (9,1)	Not reached [-; -]	150	21 (14,0)	Not reached [-; -]	0,60 [0,31; 1,19]	0,144
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	28 (18,2)	Not reached [-; -]	150	100 (66,7)	6,4 [6,0; 10,3]	0,17 [0,11; 0,26]	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	80 (51,9)	22,1 [13,3; 46,4]	150	107 (71,3)	3,1 [1,1; 5,3]	0,45 [0,34; 0,61]	< 0,001
Untersuchungen	154	62 (40,3)	54,1 [22,1; -]	150	72 (48,0)	24,0 [11,7; -]	0,70 [0,50; 0,99]	0,045
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	61 (39,6)	Not reached [26,0; -]	150	82 (54,7)	9,3 [6,0; 34,3]	0,56 [0,40; 0,78]	< 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	154	42 (27,3)	Not reached [54,1; -]	150	57 (38,0)	Not reached [30,7; -]	0,64 [0,43; 0,96]	0,030
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	70 (45,5)	36,1 [17,9; 51,9]	150	32 (21,3)	Not reached [-; -]	2,42 [1,59; 3,69]	< 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	0,15 [0,03; 0,69]	0,015
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	25 (16,2)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	2,05 [1,03; 4,09]	0,042
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	7 (4,5)	Not reached [-; -]	150	56 (37,3)	Not reached [19,4; -]	0,09 [0,04; 0,21]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	154	45 (29,2)	Not reached [51,4; -]	150	7 (4,7)	Not reached [-; -]	6,91 [3,10; 15,38]	<0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	154	17 (11,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	18,59 [2,47; 139,80]	0,005
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	154	15 (9,7)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	15,41 [2,04; 116,70]	0,008
<p>a: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie wurde patientenindividuell im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 024 zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel.</p> <p>b: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT), mittlere Beobachtungsdauer: 9,4 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,3 Monate im SOC-Arm.</p> <p>g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>i: Mittlere Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 10,0 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,7 Monate im SOC-Arm.</p> <p>j: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der Studie KEYNOTE 024 lässt sich wie in Tabelle 4A- 2 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4A- 2: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,60 [0,41; 0,89] p=0,010 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 69,9 % vs. 54,2 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Erschöpfung: Hazard Ratio 0,71 [0,51; 0,97] p=0,033 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio 0,39 [0,25; 0,59] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dyspnoe: Hazard Ratio 0,63 [0,42; 0,96] p=0,031 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Appetitverlust: Hazard Ratio 0,56 [0,37; 0,83] p=0,005 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Verstopfung: Hazard Ratio 0,49 [0,33; 0,73] p<0,001	Geringer – erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EORTC QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Mundschmerzen: Hazard Ratio 0,33 [0,20; 0,54] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dysphagie: Hazard Ratio 0,44 [0,26; 0,74] p=0,002 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Periphere Neuropathie: Hazard Ratio 0,49 [0,33; 0,73] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Alopezie: Hazard Ratio 0,09 [0,05; 0,17] p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Hazard Ratio 0,65 [0,45; 0,93] p=0,017 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Körperliche Funktion: Hazard Ratio 0,57 [0,41; 0,81] p=0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Rollenfunktion: Hazard Ratio 0,62 [0,44; 0,88] p=0,007 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Soziale Funktion: Hazard Ratio 0,49 [0,34; 0,70] p<0,001	Beträchtlicher – erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte: Hazard Ratio 0,62 [0,44; 0,89] p=0,008	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Behandlungsdauer: 7,0 Monate vs. 6,4 Monate)				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,49 [0,36; 0,66] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 53,2 % vs. 72,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hazard Ratio 0,45 [0,34; 0,61] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 51,9 % vs. 71,3 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Untersuchungen	Hazard Ratio 0,70 [0,50; 0,99] p=0,045 Anteil der Patienten mit Ereignis: 40,3 % vs. 48,0 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hazard Ratio 0,56 [0,40; 0,78] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 39,6 % vs. 54,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,64 [0,43; 0,96] p=0,030 Anteil der Patienten mit Ereignis: 27,3 % vs. 38,0 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 2,42 [1,59; 3,69] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 45,5 % vs. 21,3 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hazard Ratio 2,05 [1,03; 4,09] p=0,042 Anteil der Patienten mit Ereignis: 25 % vs. 12,0 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hazard Ratio 0,09 [0,04; 0,21] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 4,5 % vs. 37,3 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Hazard Ratio 6,91 [3,10; 15,38] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 29,2 % vs. 4,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 18,59 [2,47; 139,80] p=0,005 Anteil der Patienten mit Ereignis: 11,0 % vs. 0,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 15,41 [2,04; 116,70] p=0,008 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,7 % vs. 0,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 wurde patientenindividuell im Kontrollarm (Standard of Care [SOC]) zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren ($TPS \geq 50\%$) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; p=0,01). Eine Verringerung des Sterberisikos um 40 % trotz der Therapiewechsler aus dem SOC-Arm verdeutlicht die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien verlängert werden und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien:

- Erschöpfung: HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; p=0,033
- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; p<0,001
- Dyspnoe: HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; p=0,031
- Appetitverlust: HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; p=0,005
- Verstopfung: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001

Bei den behandlungsbedingten Symptomen des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien:

- Mundschmerzen: HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; p<0,001
- Dysphagie: HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; p=0,002
- Periphere Neuropathie: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001
- Alopezie: HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; p<0,001

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Abschwächung schwerwiegender bzw. eine bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017
- Körperliche Funktion: HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001
- Rollenfunktion: HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007
- Soziale Funktion: HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen bis großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine bedeutsame bis erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; $p<0,001$).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61], $p<0,001$), Untersuchungen (HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99], $p=0,045$), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78], $p<0,001$) und Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,64, 95 %-KI: [0,43; 0,96], $p=0,030$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC). Dem steht in den Systemorganklassen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69], $p<0,001$) sowie bei den Spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09], $p=0,042$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber.

Bei den Spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich in der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21], $p<0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR=6,91; 95 %-KI [3,10; 15,38]; $p<0,001$), schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR=18,59; 95 %-KI [2,47; 139,80]; $p=0,005$) und schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=15,41; 95 %-KI [2,04; 116,70]; $p=0,008$). Nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab klangen die meisten der Nebenwirkungen wieder ab.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu SOC (53,2 % im Pembrolizumab-Arm, 72,7 % im SOC-Arm), die durch die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt werden. Insgesamt kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten. Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Im klinischen Alltag sind platinbasierte Kombinationschemotherapien, trotz vergleichsweise geringer Überlebenszeiten, der Therapiestandard in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem und metastasierendem NSCLC ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus. Hier besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard eine wirksamere und im Allgemeinen besser verträgliche Therapieoption darstellt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie KEYNOTE 024 herangezogen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Studienergebnisse aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung stehenden cisplatin- oder carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien im SOC-Arm entsprechen den Empfehlungen der Leitlinie und der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland.

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.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. Bisher war KEYTRUDA® im Anwendungsbereich „Lungenkarzinom“ als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben (1, 2). Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei vorbehandelten Patienten ist Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251. Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung auf nicht vorbehandelte Patienten.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1

exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung bei NSCLC-Patienten in der Erstlinienbehandlung. Das hier untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen NSCLC-Patienten, deren Erkrankung metastasiert ist und die noch keine Chemotherapie erhalten haben. Die Tumore der zu untersuchenden Patientenpopulation müssen ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation sein und einen TPS \geq 50 % für die PD-L1 Expression aufweisen.

Intervention

Für die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg, welche alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1, 2).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2013-B-125 die zVT zur Erstlinientherapie von Patienten mit PD-L1 exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2 wie folgt fest (3-5):

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Gemäß den Leitlinien wird bei Patienten ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus als Standardtherapie in der Erstlinie eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Kombinationschemotherapie mit oder ohne Bevacizumab empfohlen (6-10). Dabei stehen für die Behandlung mehrere Therapieoptionen zur Wahl, deren Einsatz individuell abgewogen wird und die dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber diesem Standard of Care (SOC; definiert als platinbasierte Kombinationschemotherapien)

abgeleitet. Dies entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Eine ausführliche Darstellung über das Ergebnis der G-BA Beratung sowie die Begründung über die Wahl der zVT ist dem Abschnitt 3.1 in Modul 3A zu entnehmen.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (11).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (RCT) 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.

Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-1 abgebildet.

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Hinsichtlich des Ausmaßes der PD-L1 Expression wurde keine Einschränkung vorgenommen, da Studien, die Pembrolizumab bei PD-L1 positiven NSCLC Patienten (TPS \geq 1 %) untersuchen, ebenfalls relevante Evidenz enthalten könnten. Die Prüfintervention ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab, welches gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg

alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1, 2). Die Vergleichsintervention sind platinbasierte Kombinationschemotherapien, die den Therapiestandard in der vorliegenden Indikation darstellen und die der G-BA als zVT benannt hat (3-5). Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten, eingeschlossen. Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC deren Tumore PD-L1 exprimieren	Patienten unter 18 Jahren PD-L1 negative Patienten EGFR- und ALK-positive Tumormutationen Andere Therapielinie Andere Erkrankungen
2	Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Platinbasierte Kombinationschemotherapien ^a	Andere Therapien
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
<p>a: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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

- EMBASE
- MEDLINE
- 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 (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (12). 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 Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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 (ICTRP) Search Portal 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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden Studienberichte herangezogen. Es erfolgt ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Publikationen). Bei Diskrepanzen zwischen den Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese diskutiert und dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² 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.

³ 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.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung, geografische Region, Hautfarbe, Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, Krankheitsstadium, Tumorgröße zu Studienbeginn, Vorliegen von Hirnmetastasen, Histologie, adjuvante und neo-adjuvante Vortherapie und Ausmaß der Metastasierung.

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 AM-NutzenV (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) patientenrelevant (11).

Die in den Studien berichteten Endpunkte werden den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet und vergleichend beschrieben. 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 (13, 14). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (13-15). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die 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 (16). Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung 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 (17), EORTC QLQ-LC13 (18) und EQ-5D (19).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen, darunter Lungenkarzinom, bestätigt wurde (17, 20-22). 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 (23).

Der EORTC QLQ-LC13 wird zur Erhebung der spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs angewendet (18). 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 (23, 24).

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (25). 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 (26).

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (27). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Folgende spezifische unerwünschte Ereignisse werden des Weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

- Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse: Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Studienarme), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Studienarme), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Häufigkeit $\geq 2\%$ in mindestens einem der Studienarme) und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Studienarme) werden einzelne Systemorganklassen (kodiert nach MedDRA) betrachtet. Auf Basis der Häufigkeiten und dokumentierten Preferred Terms (PT) wird die Patientenrelevanz der einzelnen Systemorganklassen bestimmt.
- Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest [AEOSI]): Diese umfassen Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5). AEOSI sind Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten werden ausgewertet, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der KEYNOTE 024 Studie und ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts, 09. Mai 2016 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 oder 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) geschätzt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Interimanalyse II mit dem Datenschnitt vom 09. Mai 2016 dargestellt. Diese Ergebnisse bildeten die Entscheidungsgrundlage für die Empfehlung des Data Monitoring Committees, die Studie KEYNOTE 024 wegen der Überlegenheit beim Gesamtüberleben von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien vorzeitig zu beenden. Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beruht auf den Ergebnissen dieser Auswertung (28).

Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie in den Pembrolizumab-Arme wechselten, beeinflusst in der Studie KEYNOTE 024 die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Das wegen der Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab längere Überleben im Kontrollarm führt zu einer Überschätzung des Therapieeffekts der platinbasierten Kombinationschemotherapien und somit zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab. Um den Einfluss des Therapiewechsels von platinbasierten Kombinationschemotherapien in den Pembrolizumab-Arm zu untersuchen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (29): Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.
- „Inverse-probability-of-censoring Weighting“ (IPCW) Modell (30): Die Methode adjustiert die ITT Analyse durch die Gewichtung jedes einzelnen Patienten im Kontrollarm während eines bestimmten Zeitintervalls vor dem Therapiewechsel.
- „Rank-Preserving Structural Failure Time“ (RPSFT) Modell (31): Das Modell basiert auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Therapiewechsels begonnen hat.
- Per Protokoll Analyse: Patienten werden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.

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, diese Auswertung jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das HR inklusive 95 %-KI und p-Wert wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), geschätzt.

Ergänzend wird die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-KI basierend auf dem constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) berichtet.

Die Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf den Daten aller randomisierter 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 Studie KEYNOTE 024 Sensitivitätsanalysen unter der Annahme, dass Werte nicht zufällig fehlen (Missing not at Random [MNAR]), durchgeführt. Die Ersetzung fehlender Werte erfolgt in den Analysen zu Woche 15.

Die Sensitivitätsanalyse ersetzt fehlende 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:

- Fehlende 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 Kontrollarms 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, ersetzt. Hier wird angenommen, dass fehlende Werte zufällig fehlen (Missing at Random [MAR]).

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 adäquate Analyseverfahren, 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 MedDRA (Version 19.0) kodiert (32). Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“ und „Progression eines malignen Neoplasmas“, die nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen, werden wie im Studienbericht aus der Auswertung von unerwünschten Ereignissen ausgeschlossen.

Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation 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 den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) geschätzt. Folgende Zensierungsregeln wurden bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse verwendet: Für unerwünschte Ereignisse Zensierung 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zensierung 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod. Es werden die Ergebnisse der Interimanalyse II dargestellt (Datenschnitt: 09. Mai 2016).

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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 nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse eingesetzt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

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

⁵ 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.

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

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 024 werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt. Die Tabelle 4-2 zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 unter den betreffenden Endpunkten berichtet.

Tabelle 4-2: Übersicht der durchgeführten Analysen in der Studie KEYNOTE 024

Endpunkt	Primäranalyse	Sensitivitätsanalyse (SA)
Gesamtüberleben	Intention to Treat (ITT)-Analyse	SA zur Adjustierung nach Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm <ul style="list-style-type: none"> • Two-stage Modell • Inverse-probability-of-censoring Weighting (IPCW) Modell • Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell (Präspezifiziert) • Per-Protokoll-Analyse mit Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Cross-Overs (Präspezifiziert)
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung	SA mit Ersetzen der fehlenden Werte basierend auf der MNAR Annahme (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) bis zu Woche 15 zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse
EORTC QLQ-LC13	Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung	SA mit Ersetzen der fehlenden Werte basierend auf der MNAR Annahme (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) bis zu Woche 15 zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse
EQ-5D VAS	Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 7 Punkte: Überlebenszeitanalyse basierend der Annahme von nicht-informativer Zensierung	SA mit Ersetzen der fehlenden Werte basierend auf der MNAR Annahme (Imputation basierend auf den Gründen/Muster der fehlenden Werte) bis zu Woche 15 zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse
ITT: Intention to Treat; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; IPCW: Inverse-probability-of-censoring Weighting; MNAR: Missing not at Random; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time, SA: Sensitivitätsanalyse		

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 alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) und Land (Deutschland vs. Rest der Welt) berichtet. Zudem werden die a priori definierten Subgruppen für den primären Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) der Studie KEYNOTE 024 nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel), Raucherstatus (Aktiv vs. Ehemalig vs. Nie), Vorhandensein von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein) und Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Platinum/Pemetrexed vs. Andere Platinum-Dublette) für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Die aufgeführten Merkmale werden als wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben betrachtet. Die Analysen werden durchgeführt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Die geringen Ereigniszahlen in den Behandlungsarmen nach adjuvanter Vortherapie (Pembrolizumab-Arm: 6; SOC-Arm: 3) und Neo-adjuvanter Vortherapie (Pembrolizumab-Arm: 3; SOC-Arm: 1) lassen keine sinnvolle

Interpretation von Subgruppenanalysen zu, daher wurden diese nicht durchgeführt. Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen zu weiteren demografischen Merkmalen wird verzichtet, da diese nicht a priori im Studienprotokoll definiert waren.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle patientenrelevanten Endpunkte eine weitere Subgruppenanalyse nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Behandlung durchgeführt (Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC [Treatment of Physician's Choice] Antworten). Diese Analyse wird im Folgenden begründet. Von den in der Studie KEYNOTE 024 angewandten Therapieoptionen im SOC-Arm sind cisplatinbasierte Kombinationschemotherapien zur Behandlung des metastasierenden NSCLC zugelassen. Es liegt für Carboplatin ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage 9 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Off-Label-Use vom 21.11.2006 vor, demzufolge Carboplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum bei Patienten, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kommen, verordnungsfähig ist (33, 34). Die AM-RL sieht eine Behandlung mit carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) als angezeigt (34). In Leitlinien wird Carboplatin allgemein als die besser verträgliche Substanz im Vergleich zu Cisplatin beschrieben und daher in Abhängigkeit von Allgemeinzustand (z. B. ECOG-Leistungsstatus), Alter und anderen Komorbiditäten in Leitlinien empfohlen (siehe auch die Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2 und Abschnitt 3.2 in Modul 3A) (8, 10). Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden, wird im vorliegenden Dossier der Therapieeffekt von Pembrolizumab gegenüber cisplatinbasierten Kombinationschemotherapien sowie carboplatinbasierten „Off-Label“-Kombinationschemotherapien untersucht. Eine Übersicht über alle präsentierten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

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 $<0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation anzusehen (27).
- Liegt ein 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 Subgruppen auf die Gesamtstudienpopulation übertragbar sind.
- Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Subgruppen nicht auf die Gesamtstudienpopulation übertragbar sind.

Tabelle 4-3: Übersicht der präsentierten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 024

Subgruppenmerkmal	Gesamtüberleben	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Post hoc	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Post hoc	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus ^a (0 vs. 1)	Post hoc	Post hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc
Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)	Post hoc	
Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Post hoc	
Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)	Post hoc	
Raucherstatus (Aktiv vs. Ehemalig vs. Nie)	Post hoc	
Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)	Post hoc	
Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Platinum/Pemetrexed vs. Andere Platinum-Dublette)	Post hoc	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“ ^b - Kombinationstherapien vs. Andere)	Post hoc	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 „Off-Label“ Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; TPC: Treatment of Physician's Choice</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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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.*

⁷ 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.

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

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

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

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

¹² 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.

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich nicht anwendbar ist.

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 ^a	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 64 Monate	Randomisierte Lungenkarzinom-Kohorte mit nicht-vorbehandelten Patienten – <i>Kohorte F-1</i> : <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>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen
KEYNOTE 021 ^b	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 64 Monate	Randomisierte Kohorten mit nicht-vorbehandelten Patienten : <i>Kohorte A</i> <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m ² i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m ² i. v. alle drei Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p><i>Kohorte B</i></p> <p><u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen und Bevacizumab 15 mg/kg KG alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen und Bevacizumab 15 mg/kg KG alle drei Wochen</p> <p><i>Kohorte C</i></p> <p><u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p><i>Kohorte G</i></p> <p><u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen</p>
KEYNOTE 024	ja	ja	laufend ^c	20 Monate	<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Platinbasierte Kombinations- chemotherapie (Standard of Care [SOC]): Carboplatin AUC 5 or 6 i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Gemcitabin 1.250 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3 wöchigen Zyklus ODER Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 042	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 42 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Standard of Care - Carboplatin AUC 5 or 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Paclitaxel 200 mg/m ² i. v. alle drei Wochen ODER Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 093	nein	nein ^d	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 60 Monate	<u>Interventionsarm A1:</u> Strahlentherapie (1 Fraktion, 8 Gray) gefolgt von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm A2:</u> Strahlentherapie (5 Fraktionen, 4 Gray) gefolgt von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm B1:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen gefolgt von Strahlentherapie (1 Fraktion, 8 Gray) <u>Interventionsarm B2:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen gefolgt von Strahlentherapie (5 Fraktionen, 4 Gray)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 407	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 38 Monate	<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 200 mg/m² i. v. an Tage 1 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Nab-Paclitaxel 100 mg/m² i. v. an den Tagen 1,8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 200 mg/m² i. v. an Tage 1 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Nab-Paclitaxel 100 mg/m² i. v. an den Tagen 1,8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus</p>
3475-189	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 38 Monate	<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen (mit Vitamin Supplementierung)</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p><u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen (mit Vitamin Supplementierung)</p>
3475-190	nein	nein ^d	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 36 Monate	<p><u>Interventionsarm A (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen):</u> Plattenepithelzell-Histologie: Carboplatin AUC 5 UND Paclitaxel 200 mg/m² Nicht-Plattenepithelzell-Histologie: Carboplatin AUC 5 UND Pemetrexed 500 mg/m² <i>jeweils gefolgt von Pembrolizumab 200 mg</i></p> <p><u>Interventionsarm B (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen):</u> <i>Pembrolizumab 200 mg</i> <i>jeweils gefolgt von</i> Plattenepithelzell-Histologie: Carboplatin AUC 5 UND Paclitaxel 200 mg/m² Nicht-Plattenepithelzell-Histologie: Carboplatin AUC 5 UND Pemetrexed 500 mg/m²</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3475-387	nein	nein ^d	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 24 Monate	<p><u>Interventionsarm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm 2:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Carboplatin AUC 1 mg/mL/min wöchentlich UND Paclitaxel 25 mg/m² wöchentlich</p>
3475-132	nein	nein ^d	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 60 Monate	<p><u>Phase I (nicht randomisiert):</u></p> <p><u>Gruppe 1:</u> Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen</p> <p><u>Gruppe 2:</u> Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gray für in 15 Fraktionen</p> <p><u>Phase II (randomisiert):</u></p> <p><u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gray in 15 Fraktion</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab+Mögliche WFRT Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen. Schreitet die Krebserkrankung nach 6 Wochen kann eine WFRT initiiert werden.
3475-067	nein	nein ^d	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 36 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und SBRT (3 x 8 Gray) 1-2 Wochen vor Beginn der Pembrolizumab-Behandlung <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen

a: Die Studie 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.

b: Die Studie KEYNOTE 021 ist eine offene, multizentrische, kontrollierte Phase I-II Studie in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC untersucht wurde.

c: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien wurde die Studie KEYNOTE 024 zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimanalyse II (09. Mai 2016) beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.

d: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration

AUC: Area Under the Curve; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; SOC: Standard of Care; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie

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 19.12.2016.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
KEYNOTE 001 <i>Kohorte F-1</i>	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt (A2, A3)
KEYNOTE 021 <i>Kohorte A</i>	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A3, A7)
<i>Kohorte B</i>	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A3, A7)
<i>Kohorte C</i>	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A3, A7)
<i>Kohorte G</i>	Prüfintervention als Kombinationstherapie, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A7)
KEYNOTE 042	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
KEYNOTE 093	Prüfintervention als Kombinationstherapie, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A3, A7)
KEYNOTE 407	Prüfintervention als Kombinationstherapie, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A7)
3475-189	Prüfintervention als Kombinationstherapie, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A7)
3475-190	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-387	Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A3, A7)
3475-132	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A2, A3, A7)
3475-067	Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (A3, A7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

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 03.01.2017 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Publikationen zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren ($TPS \geq 50\%$) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, ergab 358 potenziell relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ($n=80$) wurden die verbliebenen 278 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 277 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert. Die Publikation von Reck et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 024 erfüllte die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (35).

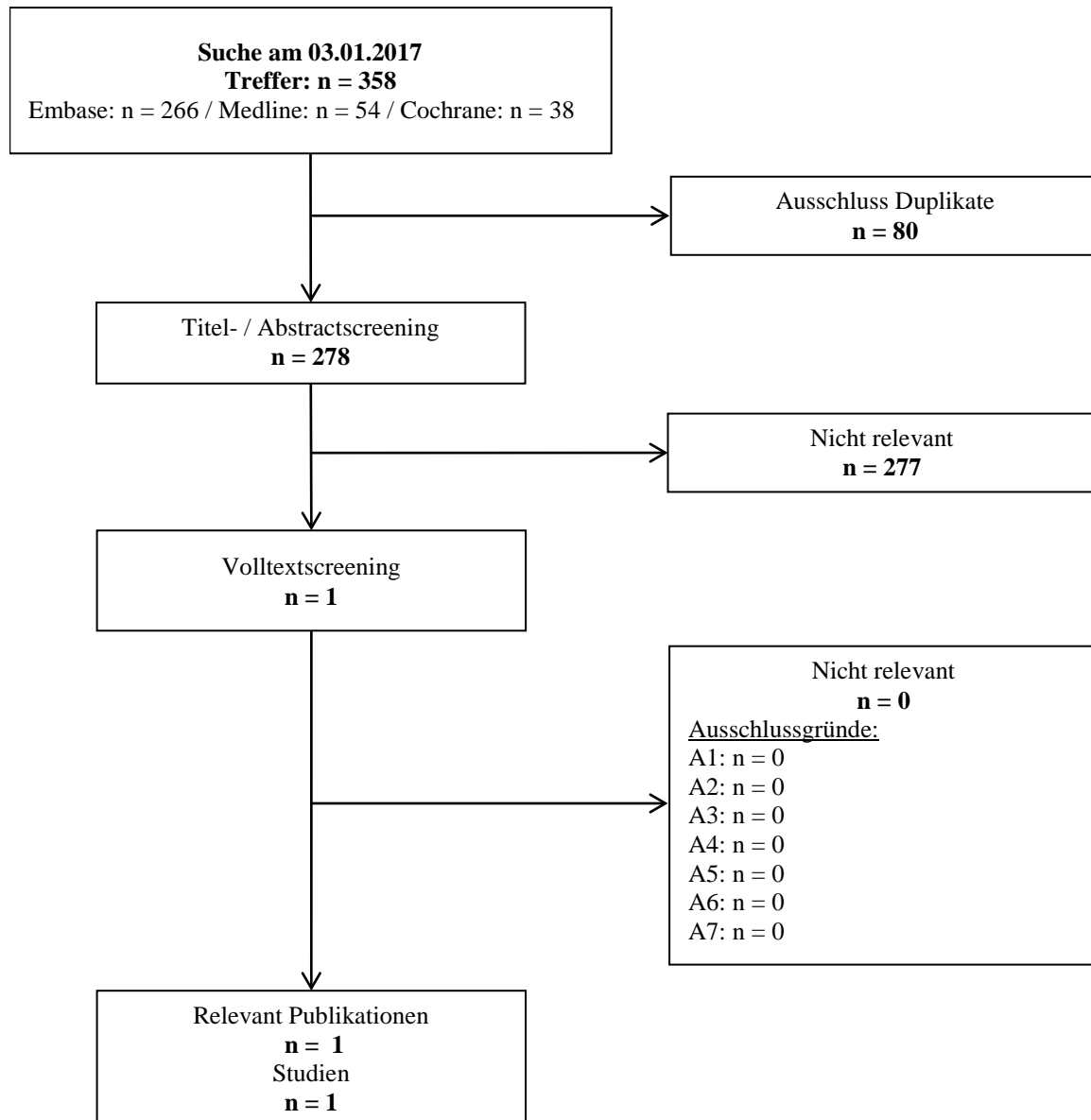


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 024	ClinicalTrials.gov (36) EU-CTR (37) ICTRP Search Portal (38)	ja	ja	laufend ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimanalyse II (09. Mai 2016) beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p> <p>EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; 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 03.01.2017.

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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEY-NOTE 024	ja	ja	nein	ja (39)	ja (36-38)	ja (35)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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 024	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert Cross-Over ^a	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore eine positive PD-L1 Expression (TPS \geq 50 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie ^b	Pembrolizumab (N=154) Standard of Care (SOC): Platinbasierte Kombinationstherapie ^c (N=151)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder SOC bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen ^d - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse	146 Zentren in 16 Ländern: Australien Österreich Belgien Kanada Frankreich Deutschland Ungarn Irland Israel Italien Japan Niederlande Neuseeland Spanien Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten Beginn: 05. September 2014 Datenschnitt: 09. Mai 2016 ^e	<u>Primärer Endpunkt:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrates, Krankheits-symptomatik, Gesundheits-bezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Patienten im SOC-Arm konnten bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG PS 0 oder 1, bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), Patient erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Kombinationschemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn) in den Pembrolizumab-Arm wechseln.</p> <p>b: Patienten, die eine neo-adjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>c: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie wurde patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. Sollte ein Patient im Rahmen einer neo-adjuvanten oder adjuvanten Behandlung eine platinbasierte Therapie erhalten haben, sollte diese nicht im Rahmen der Studie gewählt werden. Es sei denn, es lagen Kontraindikationen für eine alternative Kombinationschemotherapie vor.</p> <p>d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“). Die platinbasierten Kombinationschemotherapien im SOC-Arm wurden gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die jeweilige Therapie ist hier nicht zu entnehmen (1, 2, 33, 34, 40-43). Im Rahmen der Studie wurden 4-6 Zyklen für die jeweilige Therapie angewendet.</p> <p>e: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapien wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimanalyse II (09. Mai 2016) beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomized controlled trial; SOC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

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

Studie	Pembrolizumab	SOC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 024	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	Platinbasierte Kombinationschemotherapie ^a : - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6 mg/ml/min) - Cisplatin 75 mg/m ² als über 6- bis 8-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Gemcitabin 1.250 mg/m ² als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus - Pemetrexed 500 mg/m ² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Paclitaxel 200 mg/m ² als 2-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung mit Chemotherapien erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	<u>Begleitmedikationen</u> , die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren
a: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie konnte patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt werden: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen.			
AUC: Area Under the Curve; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; SOC: Standard of Care			

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =154 (%)	SOC N ^b =151 (%)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,9 (10,1)	64,6 (9,5)
Median (Spannweite)	64,5 (33,0-90,0)	66,0 (38,0-85,0)
Geschlecht		
Weiblich	62 (40,3)	56 (37,1)
Männlich	92 (59,7)	95 (62,9)
Zeit seit der initialen Diagnose des NSCLC (Monate)		
Mittelwert (SD)	5,7 (13,4)	6,2 (23,7)
Median (Spannweite)	1,7 (0,7-114,8)	1,7 (0,5-230,8)
Geografische Region		
Nicht-Ostasien	133 (86,4)	132 (87,4)
Ostasien	21 (13,6)	19 (12,6)
Hautfarbe		
Weiß	125 (81,2)	126 (83,4)
Nicht-Weiß	27 (17,5)	25 (16,6)
Unbekannt	2 (1,3)	0 (0,0)
Raucherstatus		
Aktiv	34 (22,1)	31 (20,5)
Ehemalig	115 (74,7)	101 (66,9)
Nie	5 (3,2)	19 (12,6)
ECOG-Leistungsstatus^c		
0	54 (35,1)	53 (35,1)
1	99 (64,3)	98 (64,9)
Unbekannt	1 (0,6)	0 (0,0)
Krankheitsstadium^d		
IIIB	1 (0,6)	1 (0,7)
IV	153 (99,4)	150 (99,3)
Tumorgröße zu Studienbeginn^e		
Mittelwert (SD)	90,9 (53,4)	99,8 (63,4)
Median (Spannweite)	82,0 (14,0-322,0)	83,5 (14,0-369,0)
Hirnmetastasen^f		
Ja	18 (11,7)	10 (6,6)
Nein	136 (88,3)	141 (93,4)
Histologie		
Plattenepithelial	29 (18,8)	27 (17,9)
Nicht-Plattenepithel	125 (81,2)	124 (82,1)
Charakteristikum		
	Pembrolizumab N ^b =154 (%)	SOC N ^b =151 (%)
Adjuvante Vortherapie		
Ja	6 (3,9)	3 (2,0)
Nein	148 (96,1)	148 (98,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =154 (%)	SOC N ^b =151 (%)
Neo-adjuvante Vortherapie		
Ja	3 (1,9)	1 (0,7)
Nein	151 (98,1)	150 (99,3)
Ausmaß der Metastasierung^g		
M0	1 (0,6)	1 (0,7)
M1	29 (18,8)	34 (22,5)
M1A	47 (30,5)	41 (27,2)
M1B	77 (50,0)	74 (49,0)
MX	0 (0,0)	1 (0,7)
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Intention to Treat (ITT)-Population</p> <p>c: ECOG-Leistungsstatus: (0) – Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) – Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>d: Tumorstadium IIIB: Tumore, die sich in kontralateralen, mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen oder supraklavikulären Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Lungenkarzinom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet.</p> <p>e: Daten zur Tumorgroße zur Baseline lagen im Pembrolizumab-Arm für 151 Patienten und im SOC-Arm für 150 Patienten vor.</p> <p>f: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression, welche durch Magnetresonanztomographie innerhalb von vier 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>g: 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; MX: Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; SD: Standardabweichung; SOC: Standard Of Care.</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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber der zVT, platinbasierten Kombinationschemotherapien, bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren (TPS \geq 50 %) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, untersucht.

Die Studie KEYNOTE 024 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren (TPS \geq 50 %) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Die PD-L1 Expression ist als membranöse PD-L1-Färbung der Tumorzellen definiert und wird bei NSCLC als prädiktiver Biomarker diskutiert. Eine

ausführliche Erläuterung zur Rolle der PD-L1 Expression bei der Therapie von NSCLC ist in Abschnitt 3.2.1 in Modul 3A nachzulesen. Das labortechnische Verfahren zur PD-L1 Bestimmung ist die Immunhistochemie. Angegeben wird der Anteil (Proportion) von positiv PD-L1 gefärbten Tumorzellen an der Gesamtmenge der Tumorzellen in Prozent (Tumor Proportion Score [TPS]). Die in die KEYNOTE 024 eingeschlossenen Patienten mussten eine stark positive PD-L1 Expression ($TPS \geq 50\%$) und die Diagnose des Krankheitsstadiums IV aufweisen. Vor Studienbeginn durften die Patienten keine systemische Chemotherapie erhalten haben.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens bzw. der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen 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. Im Verlauf der Studie brachen 80 Patienten (51,9 %) die Therapie mit Pembrolizumab und 106 Patienten (70,7 %) eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im SOC-Arm ab. Die häufigsten Gründe hierfür waren Fortschreiten der Krebserkrankung, Nebenwirkungen, Tod und eine klinische Progression. Im Pembrolizumab-Arm brachen 47 Patienten (30,5 %) und im SOC-Arm 69 Patienten (45,7 %) die Studie aufgrund von Tod, Nebenwirkungen, zurückgezogener Einverständniserklärung oder Fortschreiten der Krebserkrankung ab.

Die Patienten im SOC-Arm wurden mit der jeweiligen platinbasierten Kombinationschemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1 , keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien [Version 1.1], Patient erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Kombinationschemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn) konnten Patienten aus dem SOC-Arm in den Pembrolizumab-Arm wechseln. Insgesamt wechselten 66 Patienten (43,7 %) während der Studie bis zum Zeitpunkt der Interimanalyse II aus dem SOC-Arm in den Pembrolizumab-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapiewechsel war 8,7 Monate. Bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnten Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie betrug im Pembrolizumab-Arm 22,7 % und im SOC-Arm 16,6 %.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 63,9 Jahre im Pembrolizumab-Arm und 64,6 Jahre im SOC-Arm. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatten vor Studienbeginn keine adjuvante (96,1 % im Pembrolizumab-Arm, 98 % im SOC-Arm) oder neo-adjuvante (98,1 % im Pembrolizumab-Arm, 99,3 % im SOC-Arm) Therapie erhalten. Bei 99,4 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 99,3 % der Patienten im SOC-Arm waren Fernmetastasen nachweisbar, damit befanden sich die Patienten fast ausnahmslos im

Krankheitsstadium IV. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie KEYNOTE 024 betrug 7,0 Monate im Pembrolizumab-Arm und 6,4 Monate im SOC-Arm. Die Patientencharakteristika sind in ihrer Gesamtheit in beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Nachbeobachtungszeit der ITT Population betrug 11,2 Monate.

Die Studie KEYNOTE 024 berichtet neben dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (primärer Endpunkt) und der Objektiven Ansprechrate, die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapien im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt der Interimanalyse II beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm wechseln. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen der Interimanalyse II des Datenschnitts vom 09. Mai 2016 der KEYNOTE 024 berichtet.

Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich zum überwiegenden Teil in der nicht-ostasiatischen Region (86,4 % im Pembrolizumab-Arm, 87,4 % im SOC-Arm). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe mit 81,2 % im Pembrolizumab-Arm und 83,4 % im SOC-Arm sehr hoch. Aufgrund der demografischen Merkmale der untersuchten Patienten in der Studie KEYNOTE 024 sind diese mit typischen Patienten in Deutschland vergleichbar.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstaus (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (N=154) oder SOC (N=151). Als SOC standen fünf verschiedene platinbasierte Kombinationschemotherapien zur Auswahl:

- Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
- Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

Die platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed durfte nur bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie angewendet werden. Im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 konnten diese Patienten optional nach 4-6 Zyklen eine Erhaltungstherapie

mit Pemetrexed alleine bekommen. In der Kombination mit Cisplatin erhielten 18 Patienten und in der Kombination mit Carboplatin 28 Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

Die Auswahl der Therapieoptionen im SOC-Arm der KEYNOTE 024 bildet die klinische Versorgungsrealität in der Erstlinienbehandlung bei NSCLC ab, in der patientenindividuell nach Einschätzung des behandelnden Arztes im Rahmen der zur Verfügung stehenden Therapien abgewogen wird. Als Standardtherapie von NSCLC in der Erstlinie wird bei Patienten ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus von der Leitlinie der DGHO sowie von internationalen Leitlinien eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Kombinationschemotherapie mit oder ohne Bevacizumab empfohlen (6-10). Entsprechend der aktuellen DGHO-Leitlinie soll sich die Wahl der Substanz nach Allgemeinzustand (z. B. ECOG-Leistungsstatus), Alter und Komorbiditäten richten (8). Carboplatin wird allgemein als die besser verträgliche Substanz im Vergleich zu Cisplatin beschrieben. Aus diesem Grund empfehlen beispielsweise die aktuellen Therapieempfehlungen der ESMO den Einsatz von Carboplatin-Kombinationen bei Patienten <70 Jahre und ECOG-Leistungsstatus 2 oder >70 Jahre und ECOG-Leistungsstatus 0-2 (10). Die Empfehlungen für die Wahl von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, höherem Alter sowie vorhandenen Komorbiditäten wurden durch die Daten aus der FRAME Beobachtungsstudie bestätigt (44). In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Entscheidung der Behandler für Cisplatin bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand getroffen wurde. Im Umkehrschluss kann daher angenommen werden, dass Carboplatin entsprechend der Empfehlungen für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, höherem Alter sowie vorhandenen Komorbiditäten eingesetzt wird. Die im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung stehenden cisplatin- oder carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien im SOC-Arm entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien und der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. Dementsprechend wurden 9 Patienten einer cisplatinbasierten und 14 Patienten einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie in deutschen Studienzentren vor Randomisierung zugeordnet.

Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Patienten, die eine platinbasierte Therapie im neo-adjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten haben, durften nicht mit der gleichen Kombinationschemotherapie im Kontrollarm behandelt werden, es sei denn, es lag eine bekannte Kontraindikation gegen die alternative Therapieoption vor. Die Rationale für die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie in der Studie KEYNOTE 024 wurde im Rahmen einer retrospektiven Befragung („Treatment of Physician’s Choice“, TPC) erhoben. Diese umfasst die Ergebnisse für 199 von 202 Patienten (Rücklaufquote 98,5 %), die vor Studienbeginn einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie zugeordnet worden waren. Nach Ermessen der Prüfarzte waren zu Studienbeginn 125 Patienten (62,8 %) für eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin

geeignet und 74 Patienten (37,2 %) nicht geeignet (Tabelle 4-11). Die in Tabelle 4-11 genannten Gründe für die Therapierationale in der Studie KEYNOTE 024 verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie auf Basis der individuellen Situation (z. B. Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Alter, Patientenpräferenz) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde.

Tabelle 4-11: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien in der Studie KEYNOTE 024

Antworten der TPC Befragung zur Therapierationale einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie im Rahmen der KEYNOTE 024	Randomisierte Patienten N (%^a)
Patienten, die vor Randomisierung einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie zugeordnet wurden	202
Patienten, für die Ergebnisse der Befragung vorliegen ^b	199
Nach Ermessen des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet	125 (62,8)
Gründe weshalb der Patient trotz Eignung für Cisplatin im Rahmen der Studie eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten sollte:	
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	41 (32,8)
Carboplatin ist Therapiestandard in der Praxis	82 (65,6)
Andere Gründe ^c	24 (19,2)
Nach Ermessen des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet ^d	74 (37,2)
<p>a: Die Auswahl mehrerer Gründe für eine Therapierationale war im Rahmen der Befragung zulässig, daher überschreiten die prozentualen Angaben 100 %.</p> <p>b: Die TPC Befragung wurde retrospektiv für die Studie KEYNOTE 024 durchgeführt, Informationen über die Therapierationale konnten für drei Patienten nicht ermittelt werden. Die Rücklaufquote beträgt 98,5 %.</p> <p>c: Andere Gründe im Rahmen der Befragung waren z. B. Patientenpräferenz, kürzere Administrationsdauer von Carboplatin oder älterer Patient.</p> <p>d: Als Begründung weshalb Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet waren, wurden unter anderem Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Beeinträchtigungen des Gehörs oder Anfälligkeit für Übelkeit und Erbrechen angegeben. Die genannten Gründe sind in Übereinstimmung mit den beschriebenen Kontraindikationen der Fachinformation von Cisplatin, den Angaben der AM-RL zum Off-Label-Use von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien bei NSCLC und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Erstlinientherapie bei NSCLC (8, 10, 33, 34).</p>	
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; TPC: Treatment of Physician's Choice	

Die Dosierung und Applikationsintervalle der einzelnen Wirkstoffe im SOC-Arm der KEYNOTE 024 erfolgten gemäß den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen und im Einklang der AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin (33, 34, 40-43). Zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC ist Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin in einer Dosierung von 175 mg/m² laut Fachinformation empfohlen (43). Die AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin erlaubt Paclitaxel als Kombinationspartner ohne Erwähnung einer vorgegebenen Dosierung (34). Zahlreiche klinische Studien untersuchten Paclitaxel als Kombinationspartner mit verschiedenen Dosierungsschemata und Applikationsintervallen im

Rahmen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (45-47). Es zeigte sich dabei keine Über- oder Unterlegenheit in Wirksamkeit und Sicherheit für ein bestimmtes Dosierungsschema mit Paclitaxel als Kombinationspartner von Carboplatin, daher wird die in der KEYNOTE 024 eingesetzte Dosierung von 200 mg/m² als zweckmäßig für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet.

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse der KEYNOTE 024 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

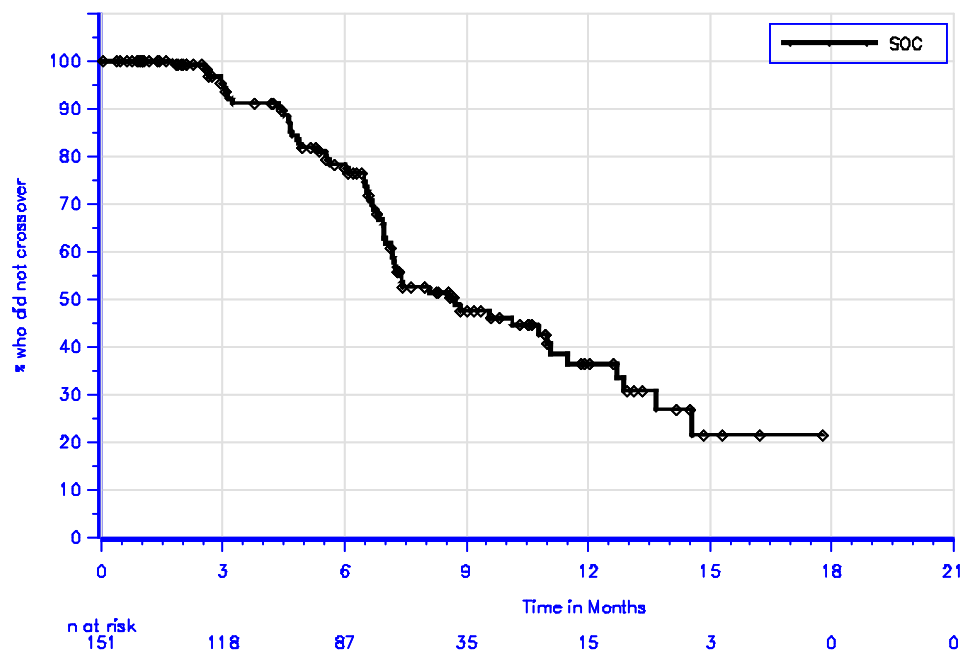
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 024	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 024 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Eine Verblindung wäre aufgrund des Studiendesigns mit Möglichkeit eines Therapiewechsels vom SOC-Arm in den Pembrolizumab-Arm nicht möglich gewesen. Ein Therapiewechsel war aufgrund eines Fortschreitens der Krebserkrankung erlaubt. Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Erst bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes in den Pembrolizumab-Arm möglich (siehe hier Erläuterungen zum Therapiewechsel in

Abschnitt 4.3.1.2.1). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

Die nachfolgende Abbildung 2 beschreibt den Therapiewechsel aus dem SOC-Arm in den Pembrolizumab-Arm in der Studie KEYNOTE 024 im Zeitverlauf der Studie. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse II hatten 43,7 % der Patienten vom SOC- in den Pembrolizumab-Arm gewechselt. Entsprechend der angewendeten Analysemethodik auf Endpunktebene wird der Therapiewechsel der Patienten berücksichtigt und liefert dadurch eine Näherung an den wahren Therapieeffekt. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.



(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

Abbildung 2: Zeit bis zum Therapiewechsel vom SOC-Arm (platinbasierte Kombinationschemotherapien) in den Pembrolizumab-Arm in der Studie KEYNOTE 024

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studie	Mortalität (Gesamt- überleben)	Krankheits- symptomatik	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 024	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende

Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 024	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet.

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 024	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 024 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten

Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht.

In der Studie KEYNOTE 024 war im Falle eines Fortschreitens der Krebserkrankung für Patienten im Kontrollarm ein Therapiewechsel in den Interventionsarm vorgesehen. Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie in den Pembrolizumab-Arm wechselten (43,7 %), beeinflusst in der Studie KEYNOTE 024 die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab. Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet und die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens unterliegt keiner Einschränkung.

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

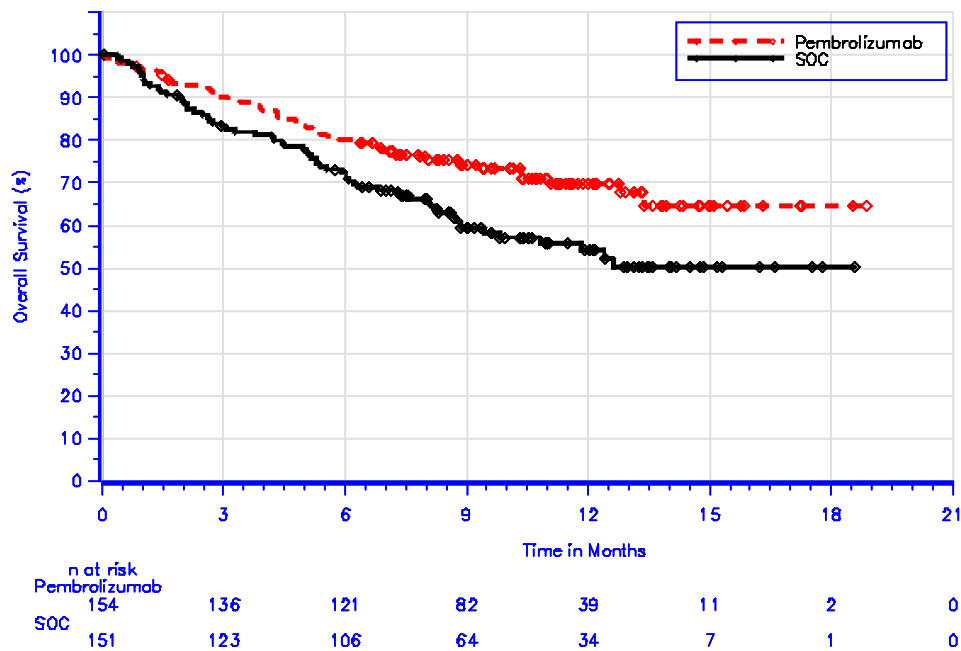
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben - ITT-Analyse ^f	154 44 (28,6)	Not reached [-; -]		151 64 (42,4)	Not reached [9,4; -]		0,60 [0,41; 0,89]	0,010
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren ^e	154 44 (28,6)	Not reached [-; -]		151 64 (42,4)	12,6 [7,6; -]		0,50 [0,34; 0,76]	0,010
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: IPCW ^h	154 44 (28,6)	Not reached [-; -]		151 46 (30,5)	11,8 [9,8; -]		0,55 [0,34; 0,87]	0,015
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: RPSFT ⁱ	154 44 (28,6)	Not reached [-; -]		151 45 (29,8)	Not reached [6,9; -]		0,57 [0,32; 0,86]	0,010
Gesamtüberleben - Per-Protokoll-Analyse ^j	154 44 (28,6)	Not reached [-; -]		151 46 (30,5)	Not reached [11,8; -]		0,70 [0,46; 1,07]	0,101

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
f: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
g: "Two-stage" Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von SOC zu Pembrolizumab. h: Inverse-probability-of-censoring Weighting (IPCW) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von SOC zu Pembrolizumab. i: Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von SOC zu Pembrolizumab. j: Patienten werden nach Therapiewechsel von SOC zu Pembrolizumab zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPCW: Inverse-probability-of-censoring Weighting; KI: Konfidenzintervall; RPSFT : Rank-Preserving Structural Failure Time; SOC: Standard Of Care						

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt ein HR von 0,60 zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore PD-L1 positiv (TPS \geq 50 %) sind und keine EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aufweisen. Statistische Signifikanz wurde erreicht (95 %-KI: [0,41; 0,89]; p=0,010). Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) um 40 % (Tabelle 4-16 und Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 69,9 % im Pembrolizumab-Arm und 54,2 % im SOC-Arm. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 9,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,3 Monate im SOC-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.



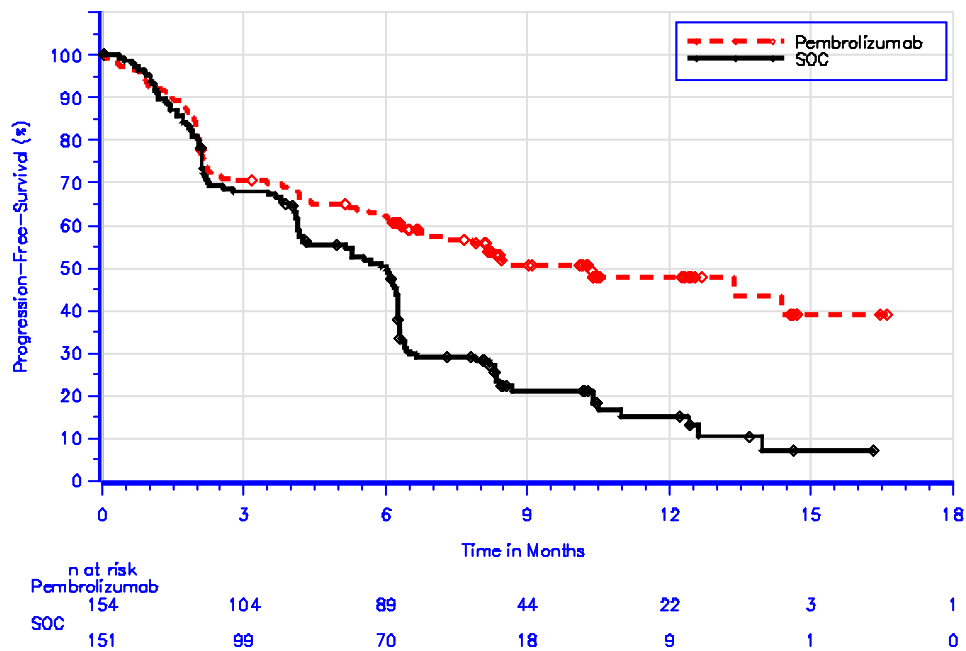
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist der primäre Endpunkt der Studie KEYNOTE 024. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein unabhängiges Prüfkomitee. Die Analyse der ITT-Population zeigt mit einer HR von 0,50 (95 %-KI: [0,37; 0,68]; $p < 0,001$) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC). Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,3 Monate im Pembrolizumab-Arm und 6,0 Monate im SOC-Arm (Abbildung 4).



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 024

Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens

Die Objektive Ansprechrates ist mit 44,8 % im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu 27,8 % im SOC-Arm signifikant höher (Differenz: 16,6 %; 95 %-KI: [6,0 %; 27,0 %]; $p=0,0023$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (09. Mai 2016) war die mediane Dauer des Ansprechens im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht, im SOC-Arm beträgt sie 6,3 Monate. Im Pembrolizumab-Arm erreichten 6 Patienten (3,9 %) ein vollständiges, 63 Patienten (40,9 %) ein partielles Ansprechen und 38 Patienten (24,7 %) eine stabile Erkrankung, im SOC-Arm erreichte ein Patient (0,7 %) ein vollständiges, 41 Patienten (27,2 %) erreichten ein partielles Ansprechen und 60 Patienten (39,7 %) eine stabile Erkrankung. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 9 Monate ist mit 15 im Pembrolizumab-Arm deutlich höher als im SOC-Arm (4 Patienten).

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 zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 024	<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 10 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 EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 von Studienbeginn bis zur Woche 15 dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 15, 24 und 33 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 EORTC QLQ-C30 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 (48) 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 EORTC QLQ-LC13 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 4-18: 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 024						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-LC13	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
*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.						
EORTC QLQ: European Organization 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; ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte, die Rücklaufquote der Fragebögen zu Woche 15 unter 70 % lag (EORTC QLQ-C30: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 62,2 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 10,0 Prozentpunkte; EORTC QLQ-LC13: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 61,5 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 10,7 Prozentpunkte) und eine potentiell informative Zensierung vorliegt, wird trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden und Methoden zum Ersetzen fehlender Werte das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft. 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. 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 Studie KEYNOTE 024 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte und der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 15 durchgeführt, 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 Morbiditätsendpunkt betrachtet wird und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

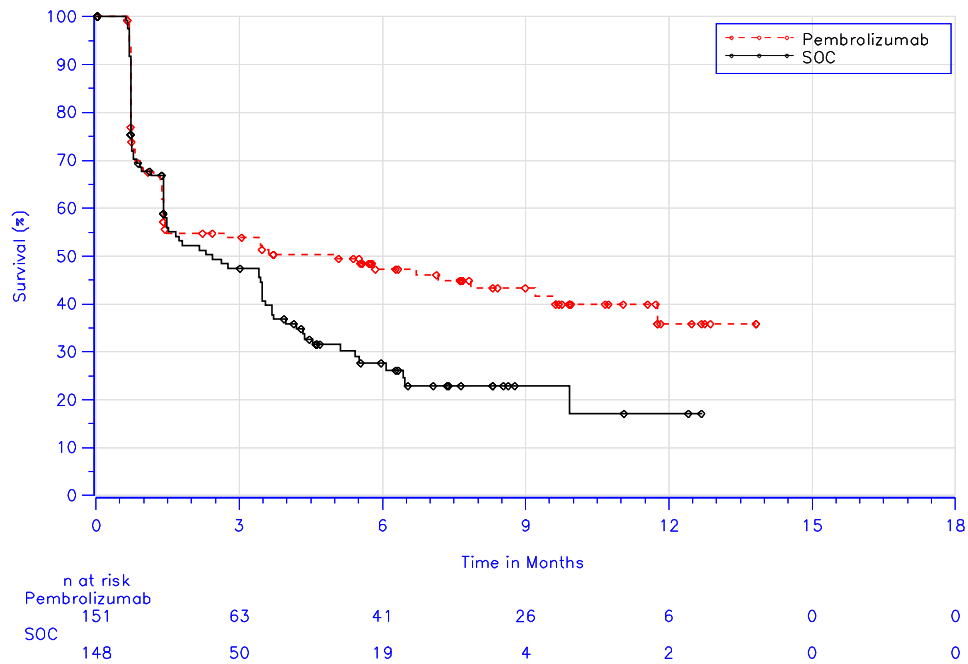
Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab		SOC			Pembrolizumab vs. SOC		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	151	72 (47,7)	5,1 [1,4; 9,6]	148	84 (56,8)	2,4 [1,4; 3,5]	0,71 [0,51; 0,97]	0,033
Übelkeit und Erbrechen	151	37 (24,5)	15,9 [15,9; -]	148	62 (41,9)	5,6 [3,7; 7,2]	0,39 [0,25; 0,59]	<0,001
Schmerzen	151	68 (45,0)	7,6 [4,5; 10,7]	148	72 (48,6)	5,4 [3,7; 6,2]	0,72 [0,51; 1,01]	0,060
Dyspnoe	151	40 (26,5)	Not reached [9,9; -]	148	52 (35,1)	10,7 [4,6; -]	0,63 [0,42; 0,96]	0,031
Schlaflosigkeit	151	50 (33,1)	Not reached [8,3; -]	148	57 (38,5)	7,1 [4,2; -]	0,70 [0,48; 1,03]	0,072
Appetitverlust	151	41 (27,2)	Not reached [-; -]	148	58 (39,2)	6,5 [4,2; 10,7]	0,56 [0,37; 0,83]	0,005
Verstopfung	151	44 (29,1)	Not reached [8,3; -]	148	66 (44,6)	5,4 [3,5; 6,2]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Diarrhö	151	32 (21,2)	Not reached [12,5; -]	148	41 (27,7)	11,1 [7,1; -]	0,63 [0,40; 1,01]	0,054
Finanzielle Schwierigkeiten	151	33 (21,9)	Not reached [-; -]	148	42 (28,4)	Not reached [8,0; -]	0,59 [0,37; 0,94]	0,026
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	151	65 (43,0)	8,3 [2,4; -]	148	66 (44,6)	4,0 [2,4; 5,6]	0,88 [0,62; 1,24]	0,457
Schmerzen (Brust)	151	28 (18,5)	Not reached [-; -]	148	37 (25,0)	Not reached [7,7; -]	0,62 [0,38; 1,02]	0,059
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	47 (31,1)	11,8 [9,9; -]	148	36 (24,3)	9,1 [7,8; -]	1,11 [0,71; 1,72]	0,658
Schmerzen (andere)	151	68 (45,0)	7,6 [5,1; 10,7]	148	62 (41,9)	6,4 [3,5; 8,3]	0,90 [0,63; 1,28]	0,556
Husten	151	45 (29,8)	Not reached [9,7; -]	148	50 (33,8)	8,2 [6,2; 14,1]	0,75 [0,50; 1,14]	0,178
Hämoptoe	151	11 (7,3)	Not reached [-; -]	148	15 (10,1)	Not reached [-; -]	0,59 [0,27; 1,29]	0,189

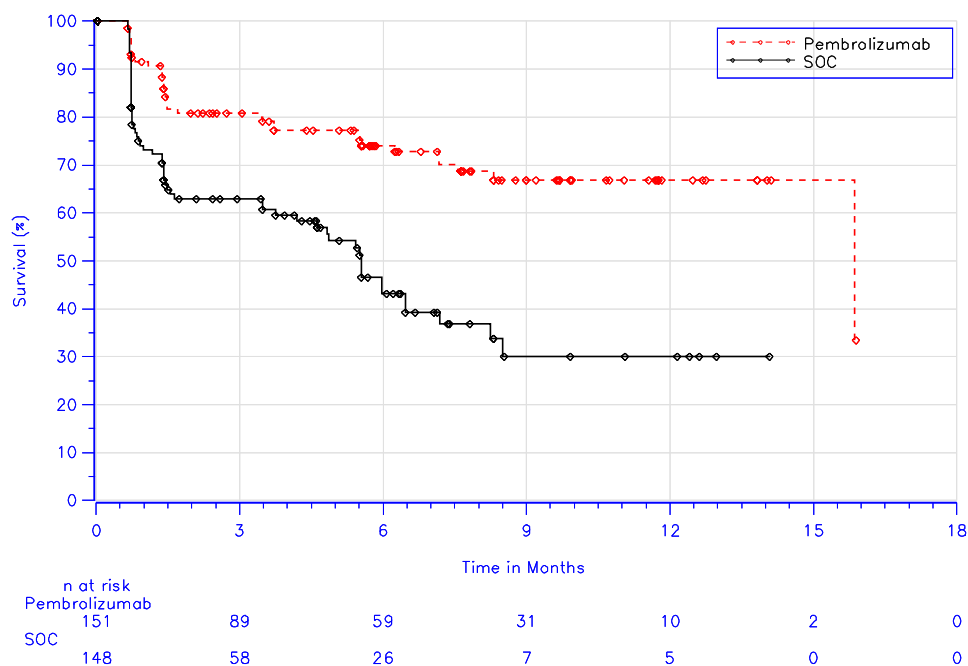
Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome								
Mundschmerzen	151	24 (15,9)	Not reached [-; -]	148	46 (31,1)	7,4 [5,8; -]	0,33 [0,20; 0,54]	<0,001
Dysphagie	151	23 (15,2)	Not reached [-; -]	148	39 (26,4)	12,2 [9,1; -]	0,44 [0,26; 0,74]	0,002
Periphere Neuropathie	151	44 (29,1)	13,8 [8,3; -]	148	63 (42,6)	4,9 [3,7; 7,4]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Alopezie	151	14 (9,3)	Not reached [-; -]	148	73 (49,3)	3,5 [1,9; 4,6]	0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care</p>								

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei Erschöpfung (HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; p=0,033), Übelkeit und Erbrechen (HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; p<0,001), Dyspnoe (HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; p=0,031), Appetitverlust (HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; p=0,005) und Verstopfung (HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001) (Tabelle 4-19; siehe auch Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9).



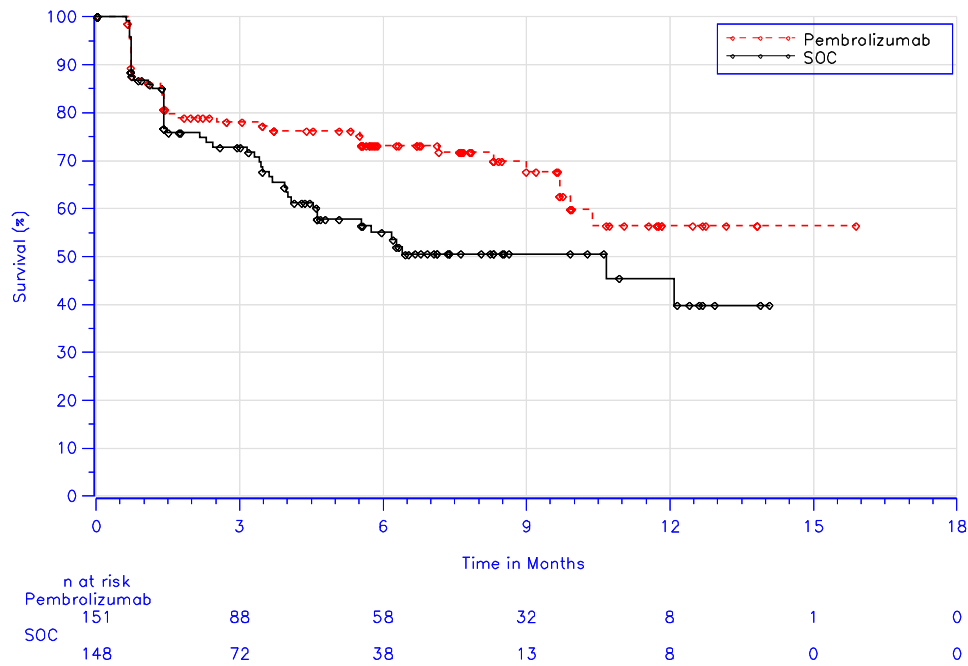
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 024



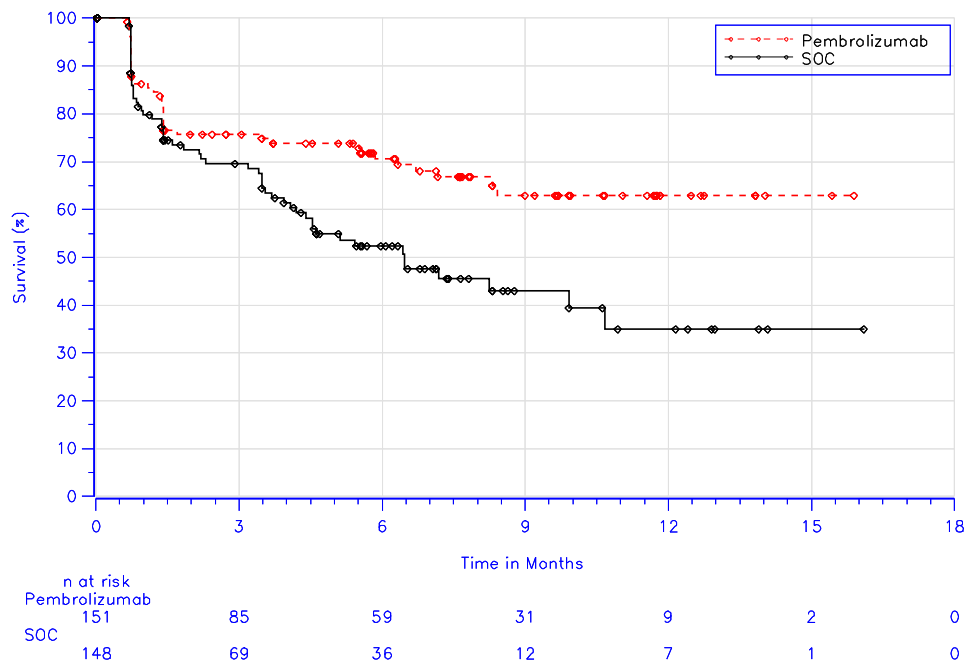
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 6: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 024



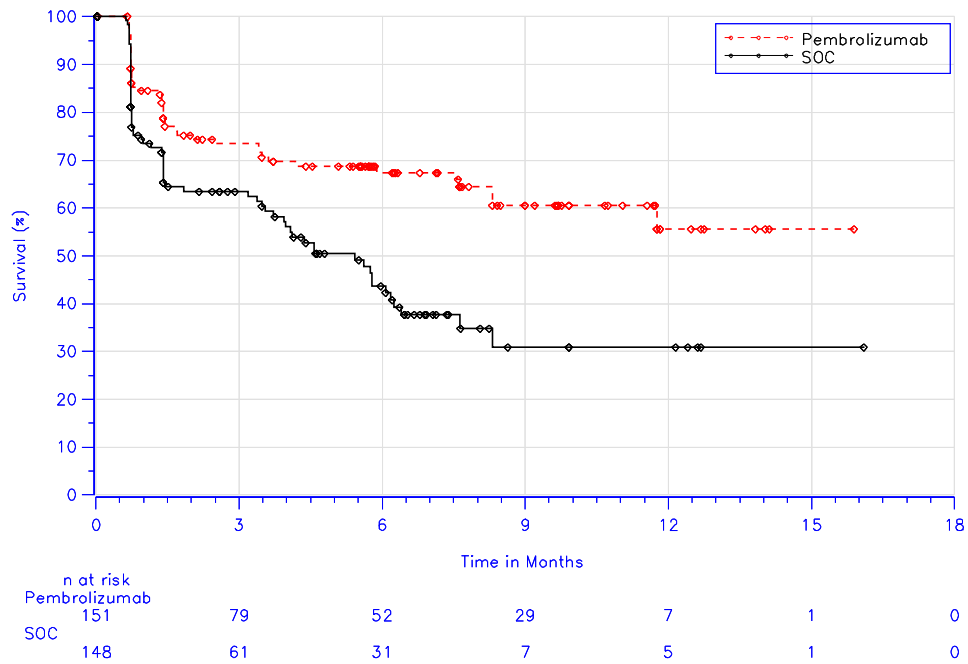
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 7: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

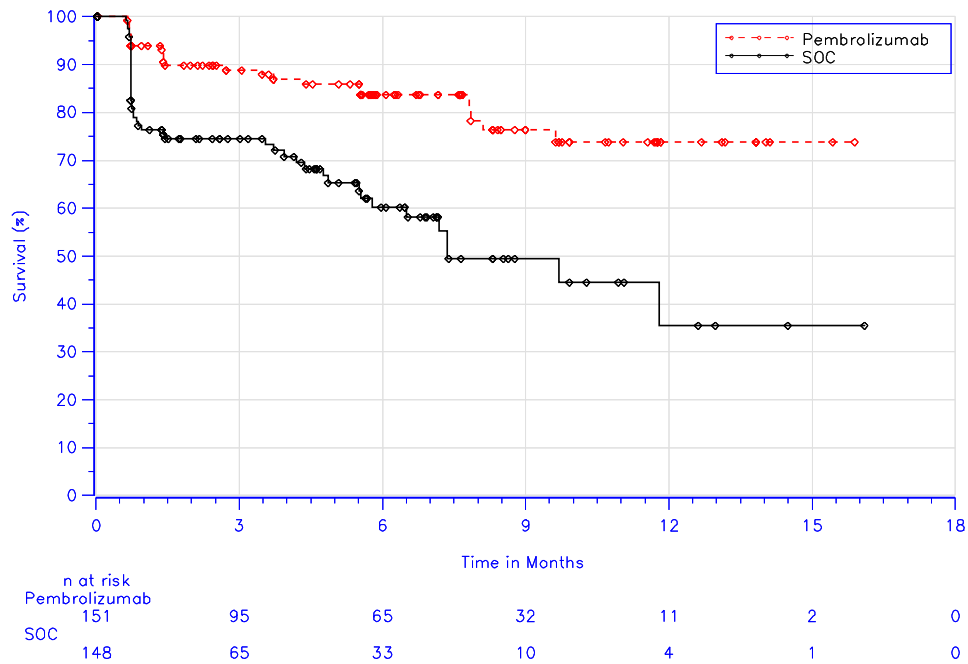
Abbildung 8: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

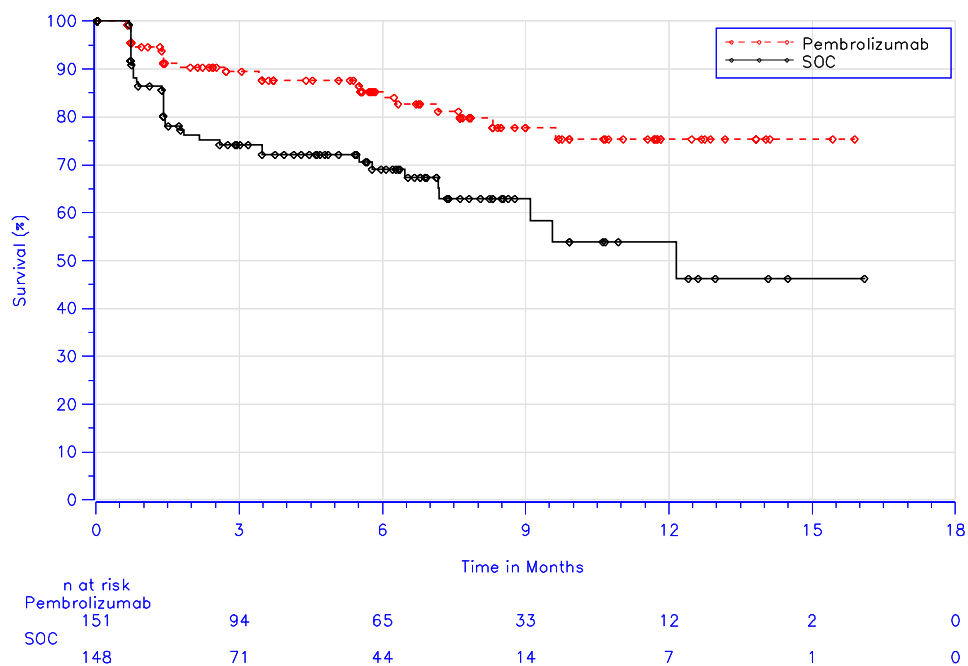
Abbildung 9: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 024

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomen Mundschmerzen (HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; $p < 0,001$), Dysphagie (HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; $p = 0,002$), periphere Neuropathie (HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; $p < 0,001$) und Alopezie (HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; $p < 0,001$) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) zu beobachten (Tabelle 4-19; siehe auch Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13).



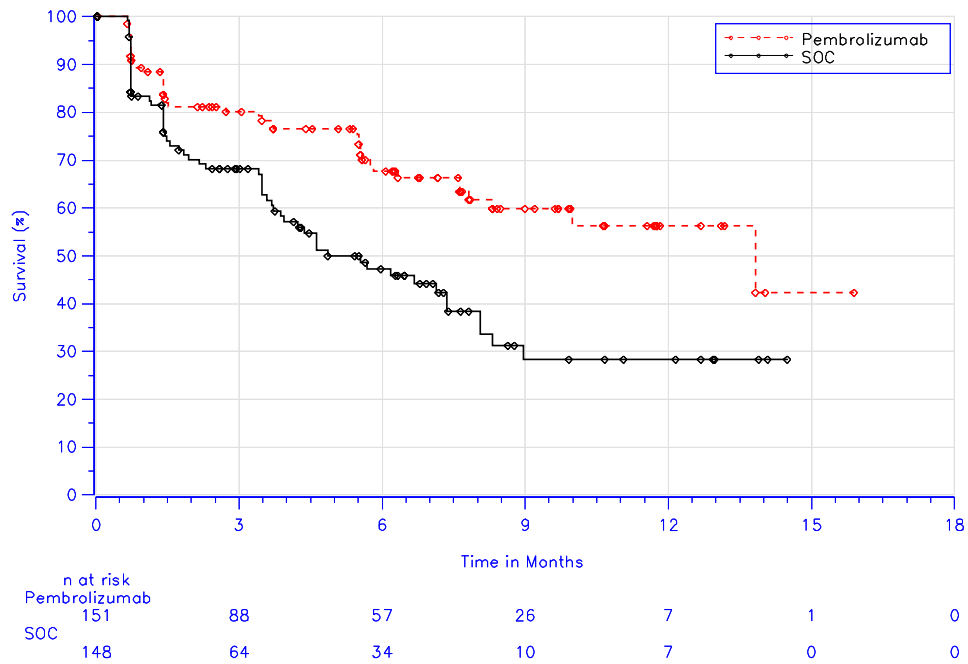
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 10: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen der Studie KEYNOTE 024



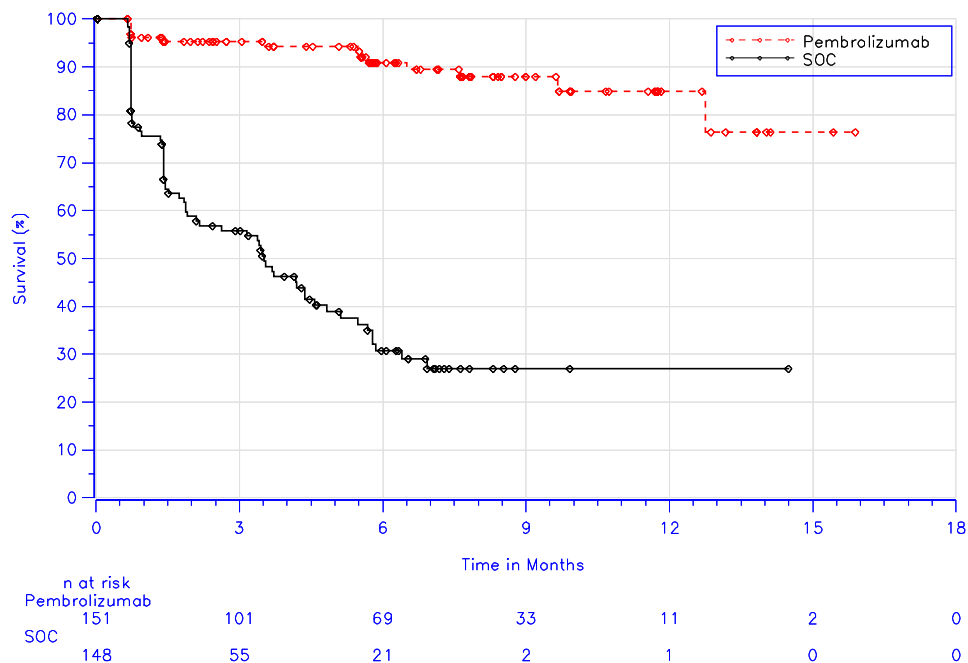
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 11: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 Dysphagie der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 12: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 13: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-LC13 Alopezie der Studie KEYNOTE 024

Tabelle 4-20: 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 15)

Studie:	P024 ^a	Pembrolizumab		SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
		N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	151	84 (55,6)	1,8 [1,4; -]	148	100 (67,6)	1,5 [1,4; 3,4]	0,82 [0,61; 1,10]	0,190
Übelkeit und Erbrechen	151	56 (37,1)	Not reached [3,7; -]	148	89 (60,1)	3,4 [1,4; 3,4]	0,52 [0,37; 0,73]	< 0,001
Schmerzen	151	69 (45,7)	4,4 [1,6; -]	148	74 (50,0)	3,5 [1,4; -]	0,87 [0,62; 1,22]	0,414
Dyspnoe	151	56 (37,1)	Not reached [3,6; -]	148	76 (51,4)	3,5 [2,6; -]	0,66 [0,47; 0,95]	0,025
Schlaflosigkeit	151	70 (46,4)	4,4 [3,4; -]	148	77 (52,0)	3,6 [3,4; 4,4]	0,89 [0,64; 1,25]	0,499
Appetitverlust	151	62 (41,1)	Not reached [3,6; -]	148	78 (52,7)	3,5 [3,4; 3,9]	0,75 [0,53; 1,05]	0,094
Verstopfung	151	71 (47,0)	4,2 [3,4; -]	148	84 (56,8)	3,4 [1,4; 3,7]	0,75 [0,54; 1,03]	0,078
Diarrhö	151	57 (37,7)	4,2 [3,7; -]	148	74 (50,0)	3,5 [3,4; -]	0,68 [0,47; 0,98]	0,037
Finanzielle Schwierigkeiten	151	64 (42,4)	3,7 [3,5; -]	148	78 (52,7)	3,4 [3,4; -]	0,76 [0,54; 1,07]	0,114
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	151	76 (50,3)	3,6 [1,4; -]	148	89 (60,1)	3,4 [1,4; 3,5]	0,85 [0,62; 1,16]	0,311
Schmerzen (Brust)	151	52 (34,4)	Not reached [-; -]	148	68 (45,9)	3,7 [3,4; -]	0,73 [0,50; 1,05]	0,092
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	64 (42,4)	Not reached [3,5; -]	148	61 (41,2)	Not reached [3,4; -]	1,01 [0,70; 1,45]	0,975
Schmerzen (andere)	151	71 (47,0)	3,7 [3,3; -]	148	78 (52,7)	3,4 [1,7; -]	0,85 [0,61; 1,18]	0,330
Husten	151	60 (39,7)	3,9 [3,7; -]	148	77 (52,0)	3,5 [3,4; -]	0,74 [0,52; 1,04]	0,086
Hämoptoe	151	37 (24,5)	Not reached [-; -]	148	46 (31,1)	Not reached [-; -]	0,75 [0,47; 1,19]	0,227
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome								
Mundschmerzen	151	50 (33,1)	Not reached [3,7; -]	148	77 (52,0)	3,4 [3,4; -]	0,56 [0,39; 0,81]	0,002
Dysphagie	151	48 (31,8)	Not reached [-; -]	148	66 (44,6)	Not reached [3,4; -]	0,63 [0,43; 0,93]	0,021
Periphere Neuropathie	151	62 (41,1)	Not reached [3,6; -]	148	83 (56,1)	3,4 [1,8; 3,9]	0,70 [0,50; 0,98]	0,037
Alopezie	151	37 (24,5)	Not reached [-; -]	148	102 (68,9)	3,2 [1,4; 3,4]	0,28 [0,19; 0,42]	< 0,001
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016								
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)								
c: Anzahl an Patienten mit Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte oder Verschlechterung seit Baseline zu Woche 15								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)								
f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care								

Die Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (MNAR, Woche 15) bestätigen die Ergebnisse der Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 und die Ergebnisse zu den Symptomskalen Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-LC13. Für die Symptomskalen Erschöpfung, Appetitverlust und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein numerischer, für die Symptomskala Diarrhö ein signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (Tabelle 4-20).

Die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 von Studienbeginn zu Woche 15 werden in Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22 ergänzend dargestellt.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 15

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 15 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 15 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. SOC	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Erschöpfung							
Pembrolizumab	151	151	36,9 (26,6)	26,3 (24,9)	-8,1 (2,1)	-11,58	<0,001
SOC	148	148	38,8 (26,8)	37,6 (26,3)	3,4 (2,3)	[-17,40; -5,75]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	151	151	6,6 (15,9)	4,4 (12,8)	-2,3 (1,5)	-4,37	0,031
SOC	148	148	9,0 (19,2)	8,7 (15,9)	2,1 (1,6)	[-8,33; -0,41]	
Schmerzen							
Pembrolizumab	151	151	29,1 (30,2)	14,8 (23,4)	-12,8 (2,3)	-8,95	0,003
SOC	148	148	32,1 (29,1)	22,1 (23,7)	-3,9 (2,4)	[-14,83; -3,07]	
Dyspnoe							
Pembrolizumab	151	151	32,4 (29,6)	19,9 (25,3)	-10,1 (2,5)	-9,65	0,004
SOC	148	148	33,1 (32,0)	30,4 (28,2)	-0,5 (2,7)	[-16,25; -3,04]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	151	151	28,3 (31,5)	18,0 (26,3)	-8,8 (2,7)	-3,67	0,300
SOC	148	148	31,1 (30,8)	22,5 (28,0)	-5,2 (2,9)	[-10,63; 3,29]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab	151	151	27,4 (33,5)	12,2 (23,9)	-12,3 (2,9)	-8,50	0,023
SOC	148	148	28,0 (31,6)	21,4 (30,7)	-3,8 (3,0)	[-15,82; -1,17]	
Verstopfung							
Pembrolizumab	151	151	17,5 (26,1)	13,8 (20,9)	-3,4 (2,1)	-7,33	0,012
SOC	148	148	18,5 (27,7)	19,6 (26,7)	3,9 (2,3)	[-13,01; -1,65]	
Diarrhö							
Pembrolizumab	151	151	4,4 (13,8)	4,6 (13,2)	-1,0 (1,4)	-1,72	0,360
SOC	148	148	7,8 (16,3)	6,5 (14,2)	0,7 (1,5)	[-5,42; 1,98]	
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab	151	151	15,9 (24,9)	15,0 (25,0)	-0,7 (2,2)	-1,55	0,613
SOC	148	148	18,5 (27,7)	17,8 (26,4)	0,9 (2,4)	[-7,59; 4,49]	
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Dyspnoe							
Pembrolizumab	151	151	25,4 (23,9)	18,8 (20,7)	-4,3 (1,8)	-5,65	0,022
SOC	148	148	24,6 (23,6)	24,5 (22,1)	1,3 (1,9)	[-10,49; -0,81]	

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 15 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 15 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. SOC	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Schmerzen (Brust)							
Pembrolizumab	151	151	16,6 (24,3)	8,3 (17,1)	-8,2 (2,1)		
SOC	148	148	18,4 (24,6)	16,8 (25,0)	0,5 (2,2)	-8,70 [-14,04; -3,35]	0,002
Schmerzen (Arm/Schulter)							
Pembrolizumab	151	151	14,9 (26,6)	14,7 (24,6)	0,1 (2,2)		
SOC	148	148	14,7 (24,3)	7,0 (16,1)	-6,8 (2,3)	6,88 [1,33; 12,43]	0,015
Schmerzen (andere)							
Pembrolizumab	151	151	22,1 (29,5)	16,5 (25,5)	-5,5 (2,7)		
SOC	148	148	28,4 (32,6)	21,2 (26,5)	-2,0 (2,9)	-3,57 [-10,44; 3,31]	0,308
Husten							
Pembrolizumab	151	151	40,9 (29,6)	26,3 (24,9)	-12,9 (2,6)		
SOC	148	148	37,5 (26,7)	29,3 (28,0)	-9,4 (2,8)	-3,48 [-10,40; 3,43]	0,322
Hämoptoe							
Pembrolizumab	151	151	4,1 (12,3)	3,1 (11,6)	-1,1 (1,2)		
SOC	148	148	3,9 (14,1)	2,9 (11,8)	-1,1 (1,3)	0,02 [-3,01; 3,05]	0,991
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome							
Mundschmerzen							
Pembrolizumab	151	151	2,5 (8,9)	3,1 (10,7)	-0,3 (1,3)		
SOC	148	148	5,4 (15,8)	6,2 (15,6)	2,5 (1,4)	-2,88 [-6,42; 0,66]	0,110
Dysphagie							
Pembrolizumab	151	151	7,8 (18,8)	4,6 (16,0)	-2,8 (1,2)		
SOC	148	148	9,3 (22,1)	4,8 (12,7)	-3,3 (1,3)	0,50 [-2,45; 3,45]	0,740
Periphere Neuropathie							
Pembrolizumab	151	151	7,6 (17,9)	7,0 (15,8)	-0,7 (2,2)		
SOC	148	148	11,3 (21,2)	20,1 (30,6)	11,0 (2,4)	-11,70 [-17,82; -5,57]	<0,001
Alopezie							
Pembrolizumab	151	151	4,1 (14,6)	2,8 (10,3)	-0,9 (2,1)		
SOC	148	148	4,7 (15,8)	22,3 (32,6)	19,0 (2,3)	-19,91 [-25,94; -13,88]	<0,001
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set [FAS])</p> <p>d: cLDA Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of Care</p>							

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Muster für das Fehlen von Werten)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 15 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 15 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. SOC	
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Erschöpfung							
Pembrolizumab	151	151	36,4 (26,4)	37,4 (33,4)	0,6 (2,6)	-12,61	<0,001
SOC	148	148	38,5 (26,4)	51,2 (33,4)	13,2 (2,6)	[-19,57; -5,64]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	151	151	6,8 (15,7)	17,6 (33,7)	9,9 (3,0)	-9,77	0,018
SOC	148	148	9,4 (18,7)	28,2 (38,4)	19,6 (3,0)	[-17,84; -1,69]	
Schmerzen							
Pembrolizumab	151	151	28,7 (29,8)	28,0 (35,2)	-1,8 (3,0)	-9,96	0,012
SOC	148	148	32,2 (28,4)	39,2 (36,7)	8,2 (3,0)	[-17,73; -2,19]	
Dyspnoe							
Pembrolizumab	151	151	32,7 (29,5)	31,9 (35,1)	-0,8 (3,0)	-13,54	0,001
SOC	148	148	32,8 (31,3)	45,6 (36,2)	12,7 (3,0)	[-21,33; -5,75]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	151	151	28,2 (31,0)	30,8 (35,9)	1,5 (3,2)	-7,90	0,062
SOC	148	148	31,5 (30,5)	39,8 (38,4)	9,4 (3,3)	[-16,20; 0,40]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab	151	151	27,4 (33,3)	26,1 (36,2)	-1,3 (3,2)	-12,56	0,003
SOC	148	148	27,7 (31,1)	38,9 (40,0)	11,2 (3,3)	[-20,85; -4,27]	
Verstopfung							
Pembrolizumab	151	151	17,9 (25,9)	26,0 (34,1)	7,8 (2,9)	-10,52	0,009
SOC	148	148	19,3 (27,3)	37,3 (38,7)	18,3 (3,0)	[-18,38; -2,65]	
Diarrhö							
Pembrolizumab	151	151	4,7 (13,7)	17,7 (33,6)	11,8 (3,0)	-7,41	0,075
SOC	148	148	8,0 (15,9)	26,1 (38,6)	19,2 (3,0)	[-15,57; 0,75]	
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab	151	151	16,2 (24,5)	27,4 (35,9)	10,5 (3,0)	-7,19	0,080
SOC	148	148	19,2 (27,1)	36,1 (39,0)	17,7 (3,0)	[-15,24; 0,87]	
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Dyspnoe							
Pembrolizumab	151	151	25,6 (23,6)	30,4 (32,6)	5,1 (2,7)	-11,03	0,003
SOC	148	148	24,5 (23,1)	41,0 (35,2)	16,2 (2,8)	[-18,29; -3,78]	

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 15 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 15 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. SOC	
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen							
Schmerzen (Brust)							
Pembrolizumab	151	151	17,1 (24,2)	21,7 (33,9)	4,0 (3,1)	-13,53	0,001
SOC	148	148	18,6 (24,0)	35,5 (38,7)	17,5 (3,2)	[-21,76; -5,30]	
Schmerzen (Arm/Schulter)							
Pembrolizumab	151	151	15,9 (27,0)	27,1 (35,7)	11,5 (3,2)	0,05	0,991
SOC	148	148	15,0 (23,6)	26,8 (38,9)	11,5 (3,2)	[-8,37; 8,47]	
Schmerzen (andere)							
Pembrolizumab	151	151	22,5 (29,2)	29,3 (35,8)	4,5 (3,2)	-7,02	0,094
SOC	148	148	29,1 (32,0)	38,4 (38,0)	11,5 (3,3)	[-15,24; 1,21]	
Husten							
Pembrolizumab	151	151	41,2 (29,3)	36,8 (32,9)	-3,0 (3,1)	-8,23	0,041
SOC	148	148	37,9 (26,7)	44,5 (36,5)	5,2 (3,2)	[-16,12; -0,34]	
Hämoptoe							
Pembrolizumab	151	151	4,4 (12,2)	16,2 (33,6)	11,9 (3,1)	-6,89	0,106
SOC	148	148	4,3 (13,7)	23,1 (39,4)	18,8 (3,1)	[-15,25; 1,47]	
EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingte Symptome							
Mundschmerzen							
Pembrolizumab	151	151	2,9 (9,0)	16,2 (33,4)	12,5 (2,9)	-8,65	0,038
SOC	148	148	5,8 (15,3)	26,2 (39,0)	21,1 (3,0)	[-16,82; -0,49]	
Dysphagie							
Pembrolizumab	151	151	8,1 (18,6)	17,6 (34,6)	9,2 (2,9)	-6,08	0,136
SOC	148	148	9,4 (21,3)	24,4 (39,0)	15,3 (2,9)	[-14,07; 1,91]	
Periphere Neuropathie							
Pembrolizumab	151	151	7,9 (17,9)	21,2 (34,4)	11,9 (3,1)	-15,83	<0,001
SOC	148	148	11,9 (21,1)	38,2 (40,4)	27,7 (3,2)	[-24,32; -7,34]	
Alopezie							
Pembrolizumab	151	151	4,4 (14,5)	16,7 (33,7)	12,2 (3,0)	-22,08	<0,001
SOC	148	148	5,1 (15,4)	39,3 (41,0)	34,3 (3,1)	[-30,44; -13,71]	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set [FAS])</p> <p>d: cLDA Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of Care</p>							

Die Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24 zeigen die Ursachen für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 beträgt im Pembrolizumab-Arm 72,2 % bzw. 62,2 % im SOC-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 15 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 84,5 % im Pembrolizumab-Arm und 78,6 % im SOC-Arm („Compliance per Protocol“). Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-LC13 beträgt im Pembrolizumab-Arm 72,2 % bzw. 61,5 % im SOC-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 15 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 84,5 % im Pembrolizumab-Arm und 77,8 % im SOC-Arm („Compliance per Protocol“). Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, Tod, Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes oder auf Wunsch des Patienten und Studienabbruch wegen klinischer Progression oder Krankheitsprogression. Unter letzteren Punkt fallen auch Patienten, die aufgrund der Krankheitsprogression vom SOC-Arm in den Pembrolizumab-Arm wechselten oder eine andere Therapie begonnen haben.

Tabelle 4-23: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 15

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab N ^b =151 n (%)	SOC N ^b =148 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Studiendesign ^c	22 (14,6)	31 (20,9)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	4 (2,6)	6 (4,1)
Tod	3 (2,0)	8 (5,4)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	7 (4,6)	9 (6,1)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	2 (1,3)	3 (2,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	3 (2,0)	2 (1,4)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient verstorben	0 (0,0)	1 (0,7)
Keine geplante Visite	2 (1,3)	2 (1,4)
Erwartete Vollständigkeit	129 (85,4)	117 (79,1)
Nicht vollständig	20 (13,2)	25 (16,9)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (0,7)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (0,7)	6 (4,1)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)	2 (1,4)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein Follow-Up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (1,3)	4 (2,7)
Trotz Visite keine Angabe	16 (10,6)	13 (8,8)
Vollständig	109 (72,2)	92 (62,2)
Compliance gemäß Protokoll ^d	109 (84,5)	92 (78,6)
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS); c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SOC: Standard Of Care</p>		

Tabelle 4-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab N ^b =151 n (%)	SOC N ^b =148 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Studiendesign ^c	22 (14,6)	31 (20,9)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	4 (2,6)	6 (4,1)
Tod	3 (2,0)	8 (5,4)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	7 (4,6)	9 (6,1)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	2 (1,3)	3 (2,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	3 (2,0)	2 (1,4)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient verstorben	0 (0,0)	1 (0,7)
Keine geplante Visite	2 (1,3)	2 (1,4)
Erwartete Vollständigkeit	129 (85,4)	117 (79,1)
Nicht vollständig	20 (13,2)	26 (17,6)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (0,7)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (0,7)	6 (4,1)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)	2 (1,4)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein Follow-Up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (1,3)	5 (3,4)
Trotz Visite keine Angabe	16 (10,6)	13 (8,8)
Vollständig	109 (72,2)	91 (61,5)
Compliance gemäß Protokoll ^d	109 (84,5)	91 (77,8)
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SOC: Standard Of Care</p>		

In Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26 werden die Patienten, für die zu Woche 15 keine Werte für den EORTC QLQ-C30 bzw. für den EORTC QLQ-LC13 vorlagen, den Patienten, für die die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 15

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =109	SOC N ^b =92	Pembrolizumab N ^c =42	SOC N ^c =56
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	63,8 (9,8)	64,9 (8,9)	63,7 (10,9)	63,8 (10,3)
Median (Spannweite)	64,0 (36,0-87,0)	66,0 (44,0-83,0)	66,0 (33,0-90,0)	66,0 (38,0-85,0)
Geschlecht				
Weiblich	39 (35,8)	39 (42,4)	22 (52,4)	15 (26,8)
Männlich	70 (64,2)	53 (57,6)	20 (47,6)	41 (73,2)
Zeit seit der initialen Diagnose des NSCLC (Monate)				
Mittelwert (SD)	6,0 (13,9)	6,5 (24,8)	5,1 (12,8)	5,9 (22,7)
Median (Spannweite)	1,9 (0,7-114,8)	1,7 (0,5-230,8)	1,6 (0,7-58,8)	1,7 (0,5-170,2)
Geografische Region				
Nicht-Ostasien	91 (83,5)	80 (87,0)	39 (92,9)	49 (87,5)
Ostasien	18 (16,5)	12 (13,0)	3 (7,1)	7 (12,5)
Hautfarbe				
Weiß	86 (78,9)	77 (83,7)	37 (88,1)	47 (83,9)
Nicht-Weiß	21 (19,3)	15 (16,3)	5 (11,9)	9 (16,1)
Unbekannt	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus				
Aktiv	24 (22,0)	15 (16,3)	10 (23,8)	15 (26,8)
Ehemalig	83 (76,1)	62 (67,4)	29 (69,0)	38 (67,9)
Nie	2 (1,8)	15 (16,3)	3 (7,1)	3 (5,4)
ECOG-Leistungsstatus				
0	42 (38,5)	43 (46,7)	12 (28,6)	9 (16,1)
1	67 (61,5)	49 (53,3)	29 (69,0)	47 (83,9)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =109	SOC N ^b =92	Pembrolizumab N ^c =42	SOC N ^c =56
Krankheitsstadium				
IIIB	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
IV	108 (99,1)	92 (100,0)	42 (100,0)	55 (98,2)
Tumorgröße zu Studienbeginn (mm)				
Patienten mit Daten	106	91	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	88,5 (53,9)	88,4 (57,3)	96,1 (52,3)	119,3 (69,7)
Median (Spannweite)	75,5 (15,0-322,0)	77,0 (15,0-369,0)	92,0 (14,0-254,0)	109,0 (14,0-309,0)
Hirnmetastasen				
Ja	11 (10,1)	4 (4,3)	7 (16,7)	6 (10,7)
Nein	98 (89,9)	88 (95,7)	35 (83,3)	50 (89,3)
Histologie				
Plattenepithel	20 (18,3)	17 (18,5)	8 (19,0)	10 (17,9)
Nicht-Plattenepithel	89 (81,7)	75 (81,5)	34 (81,0)	46 (82,1)
Adjuvante Vortherapie				
Ja	5 (4,6)	2 (2,2)	1 (2,4)	1 (1,8)
Nein	104 (95,4)	90 (97,8)	41 (97,6)	55 (98,2)
Neo-adjuvante Vortherapie				
Ja	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (2,4)	0 (0,0)
Nein	107 (98,2)	91 (98,9)	41 (97,6)	56 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung				
M0	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
M1	18 (16,5)	25 (27,2)	10 (23,8)	9 (16,1)
M1A	38 (34,9)	27 (29,3)	8 (19,0)	12 (21,4)
M1B	52 (47,7)	39 (42,4)	24 (57,1)	34 (60,7)
MX	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =109	SOC N ^b =92	Pembrolizumab N ^c =42	SOC N ^c =56
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Patienten mit vollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 15				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung; SOC: Standard Of Care				

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =109	SOC N ^b =91	Pembrolizumab N ^c =42	SOC N ^c =57
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	63,8 (9,8)	65,0 (9,0)	63,7 (10,9)	63,7 (10,3)
Median (Spannweite)	64,0 (36,0-87,0)	66,0 (44,0-83,0)	66,0 (33,0-90,0)	66,0 (38,0-85,0)
Geschlecht				
Weiblich	39 (35,8)	39 (42,9)	22 (52,4)	15 (26,3)
Männlich	70 (64,2)	52 (57,1)	20 (47,6)	42 (73,7)
Zeit seit der initialen Diagnose des NSCLC (Monate)				
Mittelwert (SD)	6,0 (13,9)	6,5 (25,0)	5,1 (12,8)	6,0 (22,5)
Median (Spannweite)	1,9 (0,7-114,8)	1,7 (0,5-230,8)	1,6 (0,7-58,8)	1,7 (0,5-170,2)
Geografische Region				
Nicht-Ostasien	91 (83,5)	79 (86,8)	39 (92,9)	50 (87,7)
Ostasien	18 (16,5)	12 (13,2)	3 (7,1)	7 (12,3)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =109	SOC N ^b =91	Pembrolizumab N ^c =42	SOC N ^c =57
Hautfarbe				
Weiß	86 (78,9)	76 (83,5)	37 (88,1)	48 (84,2)
Nicht-Weiß	21 (19,3)	15 (16,5)	5 (11,9)	9 (15,8)
Unbekannt	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus				
Aktiv	24 (22,0)	15 (16,5)	10 (23,8)	15 (26,3)
Ehemalig	83 (76,1)	61 (67,0)	29 (69,0)	39 (68,4)
Nie	2 (1,8)	15 (16,5)	3 (7,1)	3 (5,3)
ECOG-Leistungsstatus				
0	42 (38,5)	42 (46,2)	12 (28,6)	10 (17,5)
1	67 (61,5)	49 (53,8)	29 (69,0)	47 (82,5)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Krankheitsstadium				
IIIB	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
IV	108 (99,1)	91 (100,0)	42 (100,0)	56 (98,2)
Tumorgröße zu Studienbeginn (mm)				
Patienten mit Daten	106	90	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	88,5 (53,9)	88,7 (57,6)	96,1 (52,3)	118,4 (69,4)
Median (Spannweite)	75,5 (15,0-322,0)	77,0 (15,0-369,0)	92,0 (14,0-254,0)	108,0 (14,0-309,0)
Hirnmetastasen				
Ja	11 (10,1)	4 (4,4)	7 (16,7)	6 (10,5)
Nein	98 (89,9)	87 (95,6)	35 (83,3)	51 (89,5)
Histologie				
Plattenepithel	20 (18,3)	16 (17,6)	8 (19,0)	11 (19,3)
Nicht-Plattenepithel	89 (81,7)	75 (82,4)	34 (81,0)	46 (80,7)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =109	SOC N ^b =91	Pembrolizumab N ^c =42	SOC N ^c =57
Adjuvante Vortherapie				
Ja	5 (4,6)	2 (2,2)	1 (2,4)	1 (1,8)
Nein	104 (95,4)	89 (97,8)	41 (97,6)	56 (98,2)
Neo-adjuvante Vortherapie				
Ja	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (2,4)	0 (0,0)
Nein	107 (98,2)	90 (98,9)	41 (97,6)	57 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung				
M0	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
M1	18 (16,5)	25 (27,5)	10 (23,8)	9 (15,8)
M1A	38 (34,9)	27 (29,7)	8 (19,0)	12 (21,1)
M1B	52 (47,7)	38 (41,8)	24 (57,1)	35 (61,4)
MX	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Patienten mit vollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15 c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 15 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; SD: Standardabweichung; SOC: Standard Of Care				

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 zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 024	<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 EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zur Woche 15 dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 15, 24 und 33 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 EORTC QLQ-C30 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 (48) 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 (23, 49).</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (19). 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 (50).</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Innerhalb der EQ-5D VAS, wird eine Veränderung von 7 bis 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (26).</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: Visual Analogue Scale</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 4-28: 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 024						
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>eEORTC QLQ: elektronischer European Organization 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; ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Rücklaufquote der Fragebögen zu Woche 15 liegt unter 70 % (EORTC QLQ-C30: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 62,2 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 10 %; EQ-5D VAS: 71,5 % im Pembrolizumab-Arm und 62,2 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,3 %). Aufgrund der potentiell informativen Zensierung und trotz der Verwendung geeigneter Analysemethoden und Methoden zum Ersetzen fehlender Werte wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch eingestuft. 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. 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.

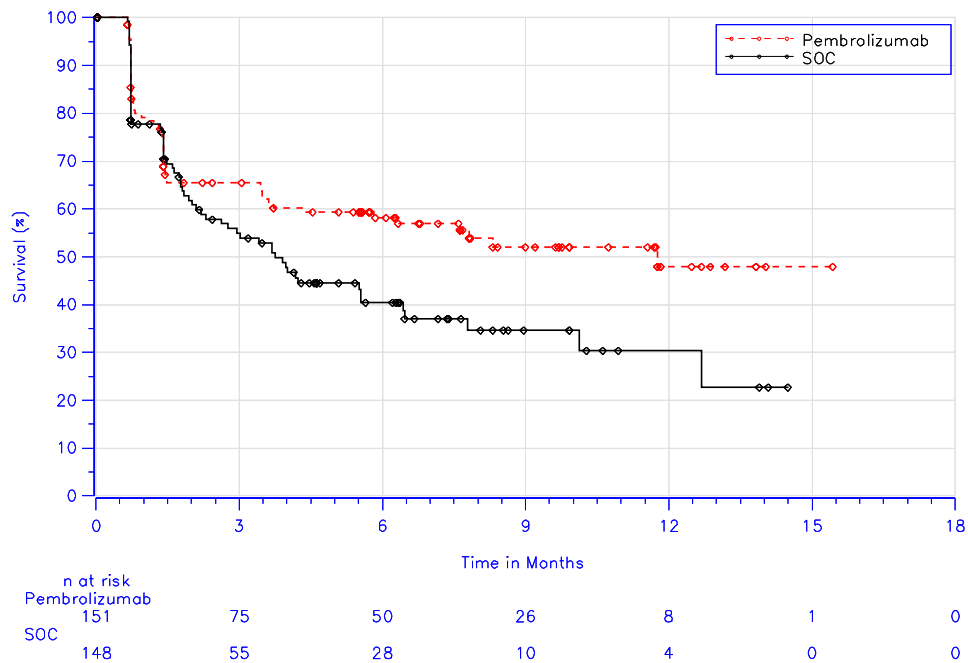
In der Studie KEYNOTE 024 wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte und der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 15 durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung). Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 7 Punkte beim EQ-5D VAS ergänzend dargestellt.

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

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

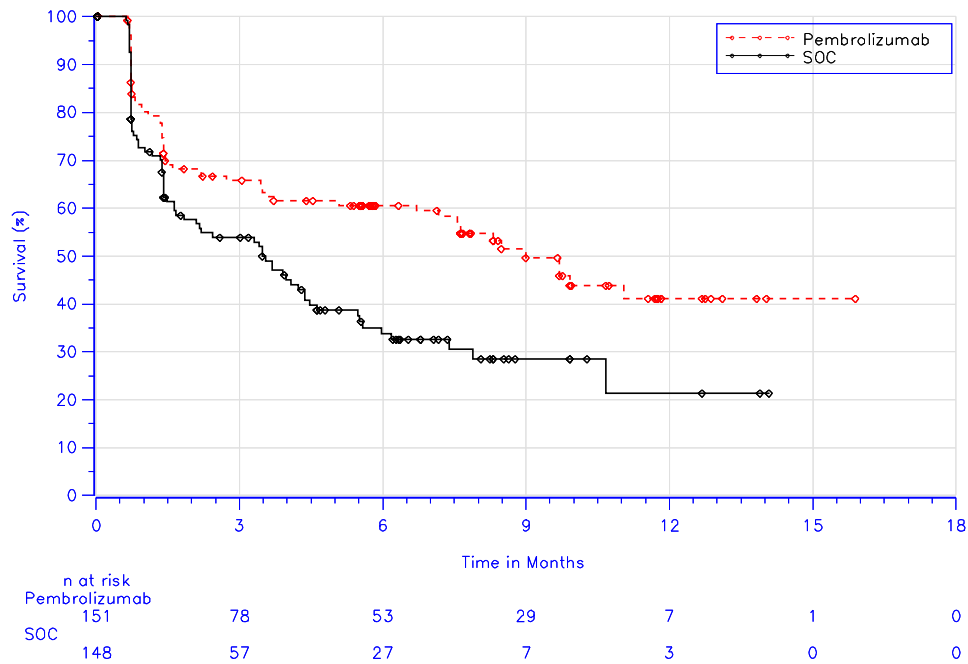
Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	151	57 (37,7)	11,8 [5,8; -]	148	69 (46,6)	3,7 [2,2; 5,6]	0,65 [0,45; 0,93]	0,017
Körperliche Funktion	151	62 (41,1)	9,0 [7,2; -]	148	77 (52,0)	3,5 [1,7; 4,4]	0,57 [0,41; 0,81]	0,001
Rollenfunktion	151	59 (39,1)	9,0 [5,6; -]	148	73 (49,3)	4,1 [2,4; 6,1]	0,62 [0,44; 0,88]	0,007
Emotionale Funktion	151	39 (25,8)	Not reached [11,8; -]	148	44 (29,7)	12,1 [7,1; -]	0,71 [0,45; 1,10]	0,120
Kognitive Funktion	151	60 (39,7)	8,3 [5,5; -]	148	57 (38,5)	5,5 [3,5; -]	0,85 [0,59; 1,23]	0,391
Soziale Funktion	151	51 (33,8)	Not reached [7,6; -]	148	75 (50,7)	2,6 [1,4; 4,2]	0,49 [0,34; 0,70]	<0,001
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	151	57 (37,7)	Not reached [5,1; -]	148	74 (50,0)	3,9 [2,2; 5,6]	0,62 [0,44; 0,89]	0,008
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	151	66 (43,7)	6,7 [2,4; -]	148	79 (53,4)	3,0 [1,4; 4,0]	0,69 [0,49; 0,96]	0,030
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (7 Punkte für den EQ-5D VAS) d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>								

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ (HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017), Körperliche Funktion (HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001), Rollenfunktion (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007) und der Sozialen Funktion (HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001) (Tabelle 4-29; siehe auch Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17).



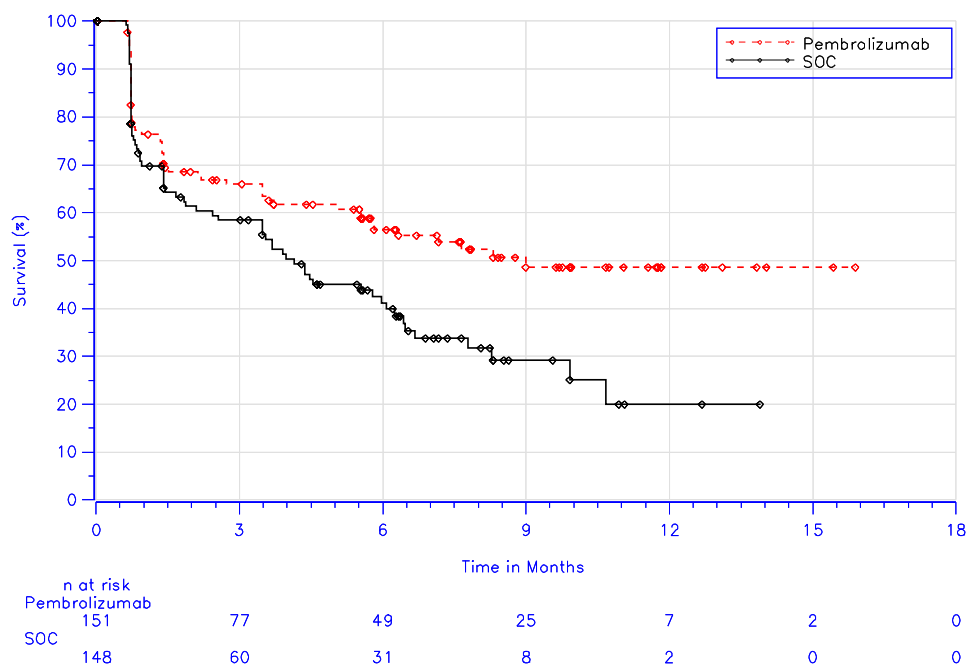
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 14: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 024



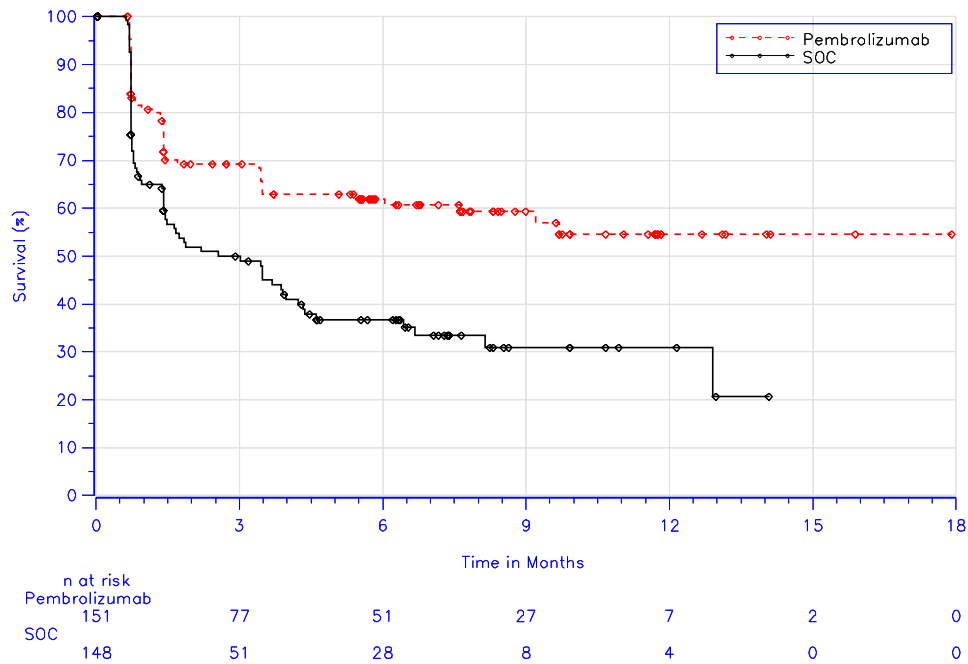
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 15: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

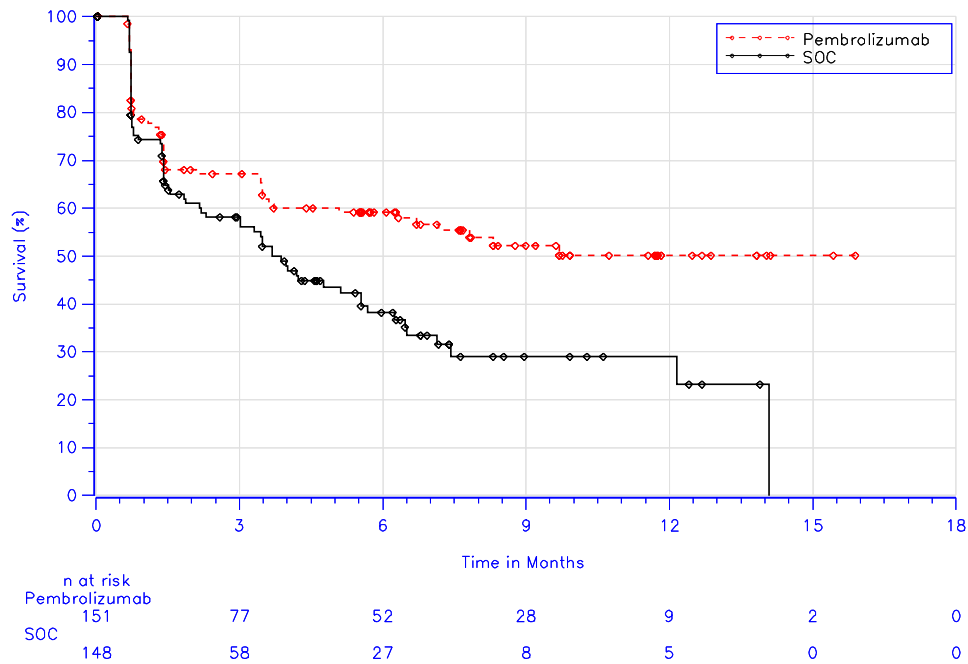
Abbildung 16: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

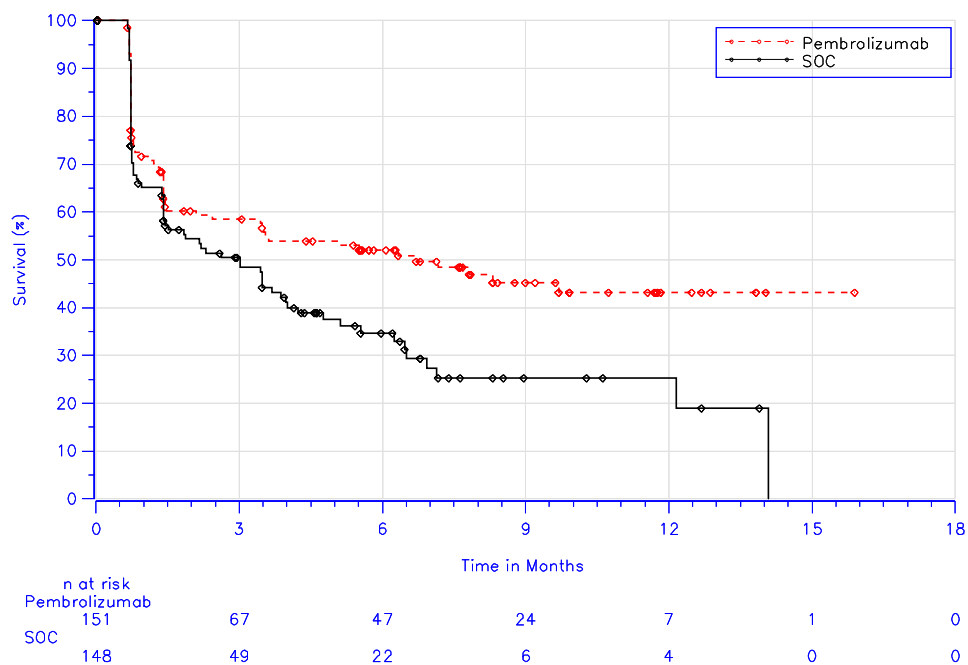
Abbildung 17: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 024

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,69; 95 %-KI: [0,49; 0,96]; p=0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (Tabelle 4-29; siehe auch Abbildung 18 und Abbildung 19).



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 18: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 19: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) der Studie KEYNOTE 024

Tabelle 4-30: 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 15)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	151	68 (45,0)	3,7 [3,4; -]	148	80 (54,1)	3,4 [1,6; 3,9]	0,79 [0,57; 1,10]	0,161
Körperliche Funktion	151	66 (43,7)	Not reached [3,4; -]	148	87 (58,8)	3,4 [1,4; 3,7]	0,69 [0,50; 0,97]	0,031
Rollenfunktion	151	64 (42,4)	Not reached [3,5; -]	148	87 (58,8)	3,4 [1,4; 3,7]	0,64 [0,46; 0,89]	0,009
Emotionale Funktion	151	56 (37,1)	Not reached [3,6; -]	148	55 (37,2)	4,4 [4,4; -]	0,98 [0,66; 1,44]	0,905
Kognitive Funktion	151	71 (47,0)	3,6 [3,4; -]	148	84 (56,8)	3,4 [1,8; 3,7]	0,79 [0,57; 1,09]	0,149
Soziale Funktion	151	68 (45,0)	Not reached [3,4; -]	148	94 (63,5)	1,4 [0,9; 3,4]	0,58 [0,42; 0,80]	<0,001
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	151	76 (50,3)	3,5 [1,4; -]	148	89 (60,1)	3,0 [1,4; 3,5]	0,80 [0,59; 1,10]	0,166
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	151	84 (55,6)	3,4 [1,4; 3,6]	148	95 (64,2)	1,4 [1,4; 3,4]	0,84 [0,62; 1,14]	0,262
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: Anzahl an Patienten mit Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (7 Punkte für den EQ-5D VAS) zu Woche 15 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care								

Die Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MNAR, Woche 15) bestätigen die Ergebnisse der Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30. Hinsichtlich der Funktionsskala Globaler Gesundheitszustand/LQ des EORTC QLQ-LC13 sowie der klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigte sich in den Sensitivitätsanalysen ein numerischer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (Tabelle 4-30).

Die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS von Studienbeginn zu Woche 15 werden in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 ergänzend dargestellt.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 15

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 15 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 15 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. SOC	
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus/LQ							
Pembrolizumab	151	151	62,2 (22,3)	70,9 (21,2)	6,9 (1,9)	7,82	0,002
SOC	148	148	59,9 (22,3)	63,7 (20,5)	-0,9 (2,0)	[2,85; 12,79]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	151	151	74,9 (23,3)	80,0 (22,5)	1,2 (1,7)	5,79	0,019
SOC	148	148	73,9 (22,0)	75,7 (21,2)	-4,6 (1,8)	[0,98; 10,60]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	151	151	66,8 (35,3)	76,6 (31,0)	5,7 (2,6)	9,85	0,008
SOC	148	148	69,0 (30,3)	72,1 (29,2)	-4,2 (2,8)	[2,62; 17,09]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	151	151	75,6 (23,1)	83,4 (22,6)	7,6 (1,7)	-0,98	0,685
SOC	148	148	69,7 (25,2)	81,9 (18,9)	8,6 (1,9)	[-5,71; 3,76]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	151	151	86,8 (18,8)	85,9 (21,4)	-0,8 (1,7)	-0,69	0,765
SOC	148	148	82,7 (23,3)	85,7 (17,4)	-0,1 (1,8)	[-5,22; 3,85]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	151	151	74,8 (30,3)	83,2 (27,0)	5,8 (2,4)	7,54	0,024
SOC	148	148	75,2 (27,6)	77,5 (27,2)	-1,8 (2,6)	[0,99; 14,09]	
EQ-5D VAS							
Gesundheitszustandswertung							
Pembrolizumab	151	151	68,7 (21,1)	75,5 (17,2)	4,2 (1,8)	3,85	0,098
SOC	148	148	69,7 (19,3)	72,7 (17,1)	0,4 (1,9)	[-0,72; 8,42]	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set [FAS])</p> <p>d: cLDA Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of Care</p>							

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 15 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Gründe/Muster für das Fehlen von Werten)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 15 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 15 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. SOC	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus/LQ							
Pembrolizumab	151	151	61,9 (22,0)	60,8 (30,5)	-0,5 (2,4)	9,92	0,003
SOC	148	148	59,3 (22,2)	49,5 (30,8)	-10,4 (2,5)	[3,43; 16,40]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	151	151	74,9 (23,0)	68,1 (33,6)	-6,6 (2,5)	8,19	0,019
SOC	148	148	73,6 (21,7)	58,9 (34,9)	-14,8 (2,5)	[1,32; 15,05]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	151	151	66,4 (34,8)	65,1 (37,5)	-1,9 (2,9)	10,54	0,008
SOC	148	148	68,4 (29,9)	55,3 (37,5)	-12,4 (3,0)	[2,70; 18,38]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	151	151	75,3 (22,9)	71,6 (34,1)	-1,9 (2,9)	4,90	0,210
SOC	148	148	69,1 (25,0)	64,1 (36,0)	-6,8 (2,9)	[-2,76; 12,56]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	151	151	86,7 (18,5)	74,1 (34,2)	-11,4 (2,9)	4,63	0,243
SOC	148	148	82,5 (23,1)	67,7 (36,8)	-16,0 (2,9)	[-3,14; 12,41]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	151	151	74,8 (29,9)	71,0 (36,5)	-3,6 (2,9)	10,59	0,009
SOC	148	148	74,1 (27,5)	60,0 (38,1)	-14,2 (3,0)	[2,63; 18,54]	
EQ-5D VAS							
Gesundheitszustandswertung							
Pembrolizumab	151	151	68,8 (21,0)	65,0 (29,6)	-4,0 (2,5)	8,17	0,018
SOC	148	148	69,7 (19,2)	57,2 (32,5)	-12,2 (2,5)	[1,42; 14,91]	
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016							
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)							
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set [FAS])							
d: cLDA Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)							
cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Standard of Care							

Tabelle 4-33: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 15

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab N ^b =151 n (%)	SOC N ^b =148 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Studiendesign ^c	22 (14,6)	31 (20,9)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	4 (2,6)	6 (4,1)
Tod	3 (2,0)	8 (5,4)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	1 (0,7)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	7 (4,6)	9 (6,1)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	2 (1,3)	3 (2,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	3 (2,0)	2 (1,4)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient verstorben	0 (0,0)	1 (0,7)
Keine geplante Visite	2 (1,3)	2 (1,4)
Erwartete Vollständigkeit	129 (85,4)	117 (79,1)
Nicht vollständig	21 (13,9)	25 (16,9)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (0,7)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (0,7)	6 (4,1)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)	2 (1,4)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein Follow-Up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	3 (2,0)	4 (2,7)
Trotz Visite keine Angabe	16 (10,6)	13 (8,8)
Vollständig	108 (71,5)	92 (62,2)
Compliance gemäß Protokoll ^d	108 (83,7)	92 (78,6)
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS) c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt.</p>		
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis; SOC: Standard Of Care		

Die Tabelle 4-33 zeigt die Ursache für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 15. Die Rücklaufquote des EQ-5D beträgt im Pembrolizumab-Arm 71,5 % bzw. 62,2 % im SOC-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 15 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 83,7 % im Pembrolizumab-Arm und 78,6 % im SOC-Arm („Compliance per Protocol“). Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, Tod, Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes oder auf Wunsch des Patienten und Studienabbruch wegen klinischer Progression oder Krankheitsprogression. Unter letzteren Punkt fallen auch Patienten, die aufgrund der Krankheitsprogression vom SOC-Arm in den Pembrolizumab-Arm wechselten oder eine andere Therapie begonnen haben. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 und die Gründe für die fehlenden Werte sind in Tabelle 4-23 berichtet.

In Tabelle 4-34 werden die Patienten, für die zu Woche 15 keine Werte für den EQ-5D vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 15

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =108	SOC N ^b =92	Pembrolizumab N ^c =43	SOC N ^c =56
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	63,8 (9,9)	64,9 (8,9)	63,5 (10,8)	63,8 (10,3)
Median (Spannweite)	64,0 (36,0-87,0)	66,0 (44,0-83,0)	66,0 (33,0-90,0)	66,0 (38,0-85,0)
Geschlecht				
Weiblich	39 (36,1)	39 (42,4)	22 (51,2)	15 (26,8)
Männlich	69 (63,9)	53 (57,6)	21 (48,8)	41 (73,2)
Zeit seit der initialen Diagnose des NSCLC (Monate)				
Mittelwert (SD)	6,0 (14,0)	6,5 (24,8)	5,1 (12,7)	5,9 (22,7)
Median (Spannweite)	1,9 (0,7-114,8)	1,7 (0,5-230,8)	1,6 (0,7-58,8)	1,7 (0,5-170,2)
Geografische Region				
Nicht-Ostasien	90 (83,3)	80 (87,0)	40 (93,0)	49 (87,5)
Ostasien	18 (16,7)	12 (13,0)	3 (7,0)	7 (12,5)
Hautfarbe				
Weiß	85 (78,7)	77 (83,7)	38 (88,4)	47 (83,9)
Nicht-Weiß	21 (19,4)	15 (16,3)	5 (11,6)	9 (16,1)
Unbekannt	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus				
Aktiv	24 (22,2)	15 (16,3)	10 (23,3)	15 (26,8)
Ehemalig	82 (75,9)	62 (67,4)	30 (69,8)	38 (67,9)
Nie	2 (1,9)	15 (16,3)	3 (7,0)	3 (5,4)
ECOG-Leistungsstatus				
0	41 (38,0)	43 (46,7)	13 (30,2)	9 (16,1)
1	67 (62,0)	49 (53,3)	29 (67,4)	47 (83,9)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =108	SOC N ^b =92	Pembrolizumab N ^c =43	SOC N ^c =56
Krankheitsstadium				
IIIB	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
IV	107 (99,1)	92 (100,0)	43 (100,0)	55 (98,2)
Tumorgröße zu Studienbeginn (mm)				
Patienten mit Daten	105	91	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	88,8 (54,1)	88,4 (57,3)	95,3 (52,0)	119,3 (69,7)
Median (Spannweite)	78,0 (15,0-322,0)	77,0 (15,0-369,0)	92,0 (14,0-254,0)	109,0 (14,0-309,0)
Hirnmetastasen				
Ja	11 (10,2)	4 (4,3)	7 (16,3)	6 (10,7)
Nein	97 (89,8)	88 (95,7)	36 (83,7)	50 (89,3)
Histologie				
Plattenepithel	20 (18,5)	17 (18,5)	8 (18,6)	10 (17,9)
Nicht-Plattenepithel	88 (81,5)	75 (81,5)	35 (81,4)	46 (82,1)
Adjuvante Vortherapie				
Ja	5 (4,6)	2 (2,2)	1 (2,3)	1 (1,8)
Nein	103 (95,4)	90 (97,8)	42 (97,7)	55 (98,2)
Neo-adjuvante Vortherapie				
Ja	2 (1,9)	1 (1,1)	1 (2,3)	0 (0,0)
Nein	106 (98,1)	91 (98,9)	42 (97,7)	56 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung				
M0	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
M1	18 (16,7)	25 (27,2)	10 (23,3)	9 (16,1)
M1A	38 (35,2)	27 (29,3)	8 (18,6)	12 (21,4)
M1B	51 (47,2)	39 (42,4)	25 (58,1)	34 (60,7)
MX	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024 ^a			
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N ^b =108	SOC N ^b =92	Pembrolizumab N ^c =43	SOC N ^c =56
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Patienten mit vollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 15 c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 15 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; SD: Standardabweichung; SOC: Standard Of Care				

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 zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 024	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) 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"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ○ Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^a
	<p>a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse waren in der KEYNOTE 024 a priori definiert als: Unerwünschte Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</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 4-36: 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 024						
UE gesamt	niedrig	nein	ja*	ja	ja	hoch
SUE	niedrig	nein	ja*	ja	ja	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja*	ja	ja	hoch
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	niedrig	nein	ja*	ja	ja	hoch
Spezifische UE						
UE nach Systemorgan-klasse	niedrig	nein	ja*	ja	ja	hoch
Immunvermittelte UE (AEOSI)	niedrig	nein	ja*	ja	ja	hoch
* APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 024 weicht die APaT-Population im Pembrolizumab-Arm nicht von der ITT-Population ab, im Kontrollarm liegt der Unterschied bei einem Patienten (ITT-Population: 151, APaT-Population: 150)						
AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse 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.

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

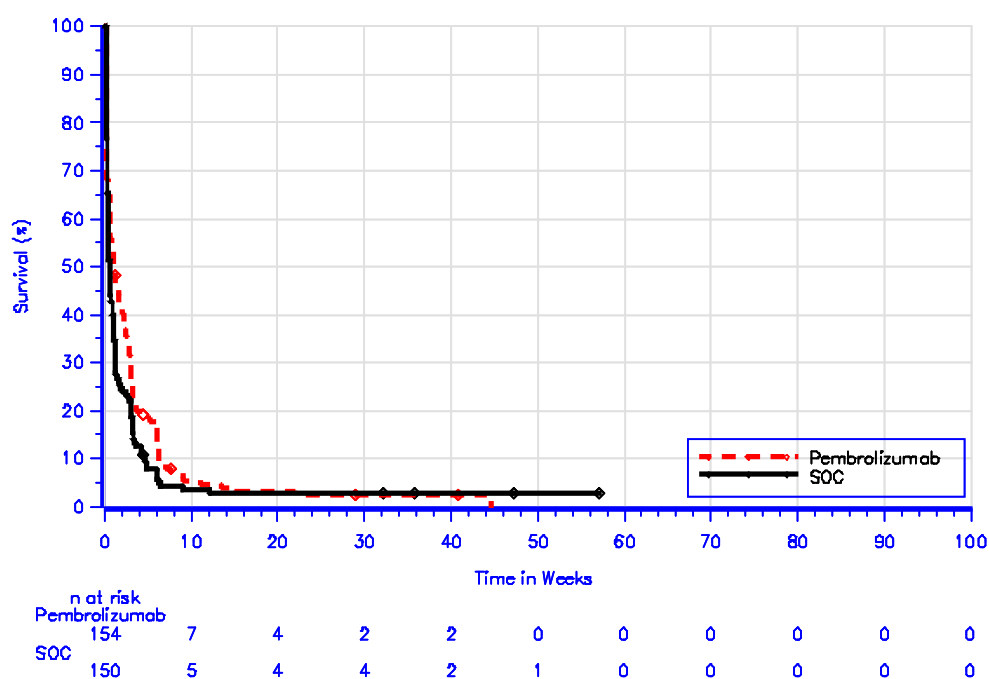
Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse gesamt	154	148 (96,1)	1,1 [0,7; 1,7]	150	145 (96,7)	0,6 [0,4; 0,9]	0,76 [0,60; 0,97]	0,025
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	154	68 (44,2)	54,1 [27,1; -]	150	66 (44,0)	65,4 [23,1; -]	1,00 [0,71; 1,41]	0,994
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	154	82 (53,2)	27,1 [18,1; 44,4]	150	109 (72,7)	5,9 [4,4; 9,0]	0,49 [0,36; 0,66]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	154	14 (9,1)	Not reached [-; -]	150	21 (14,0)	Not reached [-; -]	0,60 [0,31; 1,19]	0,144

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).
e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,76; 95 %-KI: [0,60; 0,97]; p=0,025; siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 20). Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab war mit 7,0 Monaten nur geringfügig länger als unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm (6,4 Monate) der Studie KEYNOTE 024. Die Häufigkeit der Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (96,1 % unter Pembrolizumab vs. 96,7 % unter SOC).

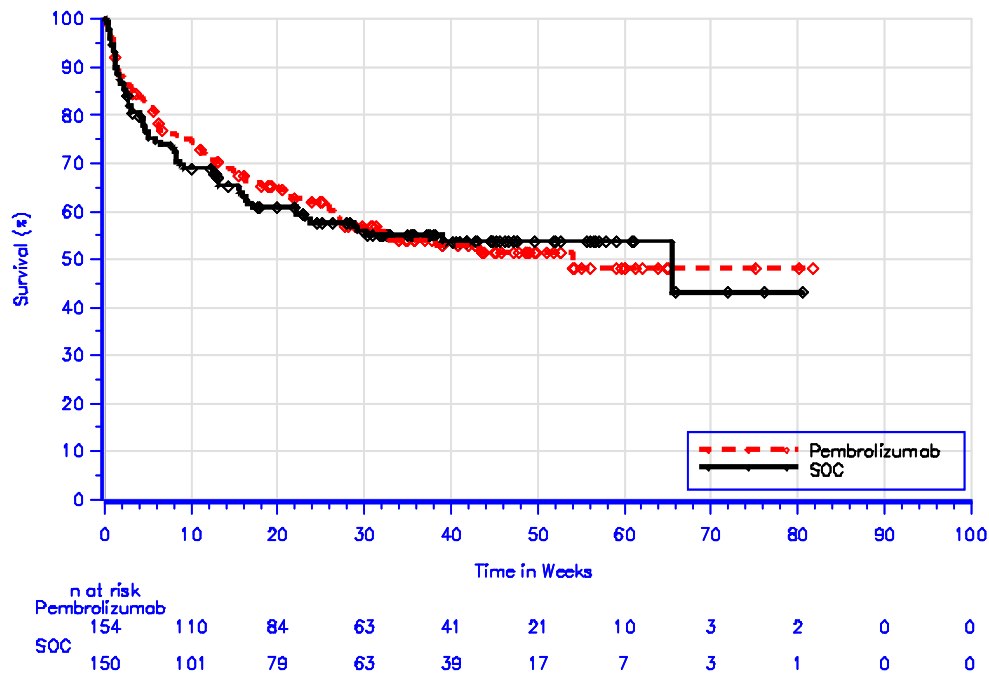


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 20: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (SOC) (HR=1,00; 95 %-KI: [0,71; 1,41]; p=0,994; siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 21). Die Häufigkeit der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen in der Studie KEYNOTE 024 vergleichbar (44,2 % unter Pembrolizumab vs. 44,0 % unter SOC).

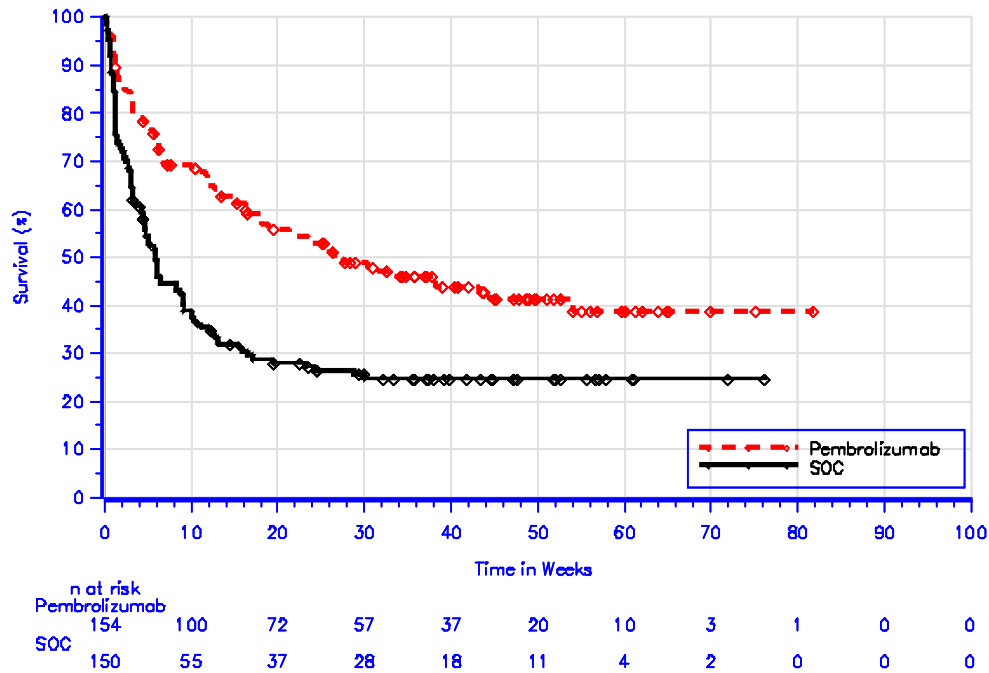


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 21: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich hinsichtlich Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 22). Unter Pembrolizumab tritt ein schweres unerwünschtes Ereignis deutlich später auf als unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (SOC) (mediane Zeit 27,1 Wochen im Pembrolizumab-Arm und 5,9 Wochen im SOC-Arm). Die Häufigkeit der schweren unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5 war mit 53,2 % deutlich niedriger unter Pembrolizumab im Vergleich zu 72,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 10,0 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,7 Monate im SOC-Arm.

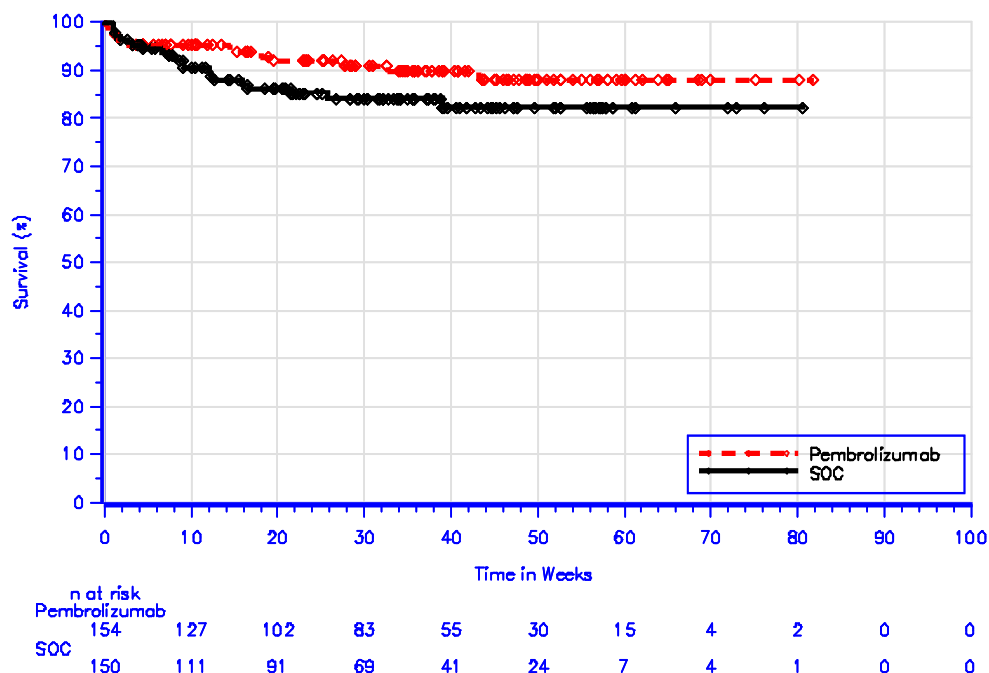


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 22: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich hinsichtlich der Zahl der Studienabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,31; 1,19]; p=0,144; siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 23). Im Pembrolizumab-Arm brachen mit 9,1 % deutlich weniger Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als im SOC-Arm (14 %).



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 23: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 024

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Für die Systemorganklassen, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben. Wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben, werden die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“ und „Progression eines malignen Neoplasmas“ in der Auswertung nicht berücksichtigt. Kaplan-Meier-Kurven werden nur für Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Pembrolizumab und platinbasierten Kombinationschemotherapien ergänzt.

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	28 (18,2)	Not reached [-; -]	150	100 (66,7)	6,4 [6,0; 10,3]	0,17 [0,11; 0,26]	<0,001
Herzerkrankungen	154	14 (9,1)	Not reached [-; -]	150	19 (12,7)	Not reached [-; -]	0,62 [0,31; 1,25]	0,183

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	154	4 (2,6)	Not reached [-; -]	150	6 (4,0)	Not reached [-; -]	0,64 [0,18; 2,28]	0,489
Endokrine Erkrankungen	154	24 (15,6)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	6,21 [2,14; 17,99]	<0,001
Augenerkrankungen	154	7 (4,5)	Not reached [-; -]	150	17 (11,3)	Not reached [-; -]	0,32 [0,12; 0,81]	0,016
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	80 (51,9)	22,1 [13,3; 46,4]	150	107 (71,3)	3,1 [1,1; 5,3]	0,45 [0,34; 0,61]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	154	91 (59,1)	14,9 [6,7; 27,1]	150	96 (64,0)	5,3 [3,3; 7,1]	0,79 [0,59; 1,06]	0,121
Leber- und Gallenerkrankungen	154	3 (1,9)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	2,93 [0,30; 28,61]	0,356
Erkrankungen des Immunsystems	154	6 (3,9)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	5,51 [0,66; 45,84]	0,115
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154	57 (37,0)	55,9 [33,9; -]	150	66 (44,0)	36,3 [17,9; -]	0,70 [0,49; 1,01]	0,054
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	154	21 (13,6)	Not reached [-; -]	150	16 (10,7)	Not reached [-; -]	1,39 [0,72; 2,66]	0,327
Untersuchungen	154	62 (40,3)	54,1 [22,1; -]	150	72 (48,0)	24,0 [11,7; -]	0,70 [0,50; 0,99]	0,045
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	61 (39,6)	Not reached [26,0; -]	150	82 (54,7)	9,3 [6,0; 34,3]	0,56 [0,40; 0,78]	<0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	154	67 (43,5)	31,7 [21,6; -]	150	61 (40,7)	45,9 [22,1; -]	1,02 [0,72; 1,44]	0,924
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	154	4 (2,6)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	0,88 [0,22; 3,55]	0,863
Erkrankungen des Nervensystems	154	42 (27,3)	Not reached [54,1; -]	150	57 (38,0)	Not reached [30,7; -]	0,64 [0,43; 0,96]	0,030
Produkt-assoziierte Probleme	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	154	25 (16,2)	Not reached [-; -]	150	22 (14,7)	Not reached [-; -]	1,04 [0,58; 1,84]	0,904
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	154	11 (7,1)	Not reached [-; -]	150	18 (12,0)	Not reached [-; -]	0,56 [0,27; 1,20]	0,137
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	154	6 (3,9)	Not reached [-; -]	150	2 (1,3)	Not reached [-; -]	3,10 [0,62; 15,44]	0,167
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	77 (50,0)	26,6 [13,1; -]	150	72 (48,0)	27,9 [15,6; -]	1,05 [0,76; 1,45]	0,765
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	70 (45,5)	36,1 [17,9; 51,9]	150	32 (21,3)	Not reached [-; -]	2,42 [1,59; 3,69]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse								
Soziale Umstände	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	154	15 (9,7)	Not reached [-; -]	150	14 (9,3)	Not reached [-; -]	0,90 [0,42; 1,93]	0,791

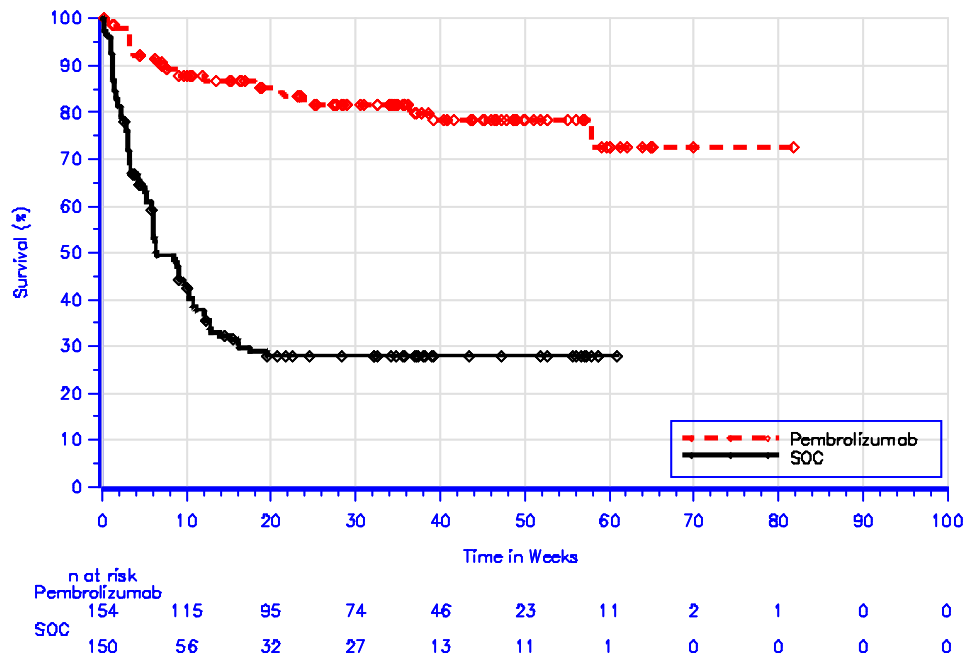
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).
e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar (not applicable); SOC: Standard Of Care

In den folgenden Systemorganklassen zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (Tabelle 4-38):

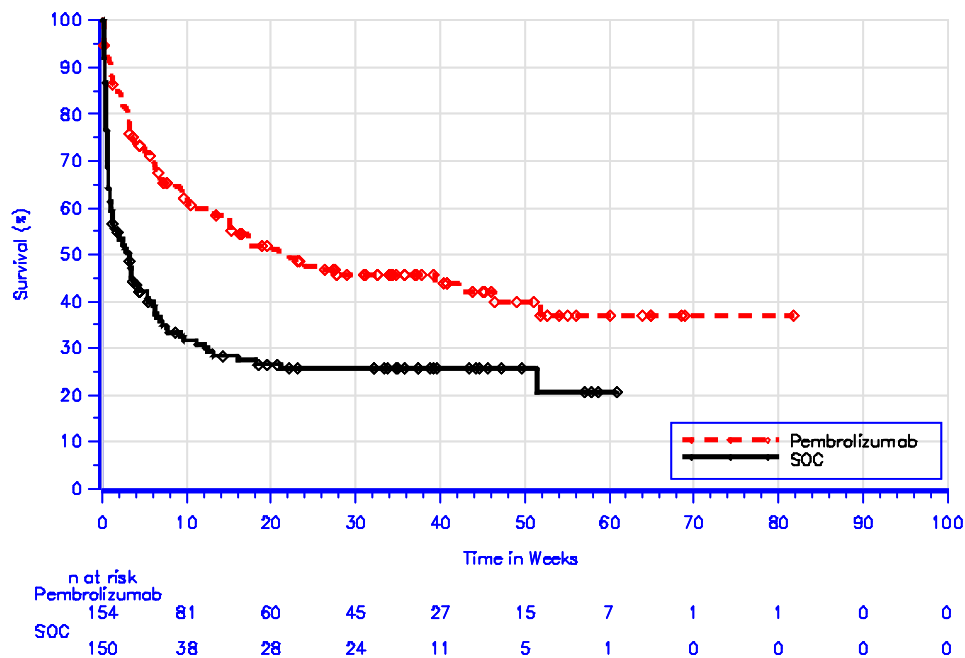
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 24)
(18,2 % vs. 66,7 %; HR=0,17; 95 %-KI: [0,11; 0,26]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Anämie (13,0 % vs. 52,7 %)
 - Neutropenie (1,3 % vs. 24,0 %)
 - Thrombozytopenie (1,3 % vs. 13,3 %)
- Augenerkrankungen
(4,5 % vs. 11,3 %; HR=0,32; 95 %-KI: [0,12; 0,81]; p=0,016)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Keine
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 25)
(51,9 % vs. 71,3 %; HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Verstopfung (20,8 % vs. 22,7 %)

- Diarrhö (20,8 % vs. 22,0 %)
 - Übelkeit (19,5 % vs. 46,7 %)
 - Stomatitis (4,5 % vs. 12,0 %)
 - Erbrechen (7,8 % vs. 24,0 %)
- Untersuchungen (Abbildung 26)
(40,3 % vs. 48,0 %; HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99]; p=0,045)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Alaninaminotransferase erhöht (11,0 % vs. 7,3 %)
 - Kreatinin im Blut erhöht (0,6 % vs. 13,3 %)
 - Neutrophilenzahl erniedrigt (0,6 % vs. 13,3 %)
 - Thrombozytenzahl vermindert (0,6 % vs. 12,7 %)
 - Leukozytenzahl erniedrigt (0,6 % vs. 10,7 %)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
(39,6 % vs. 54,7 %; HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Appetit vermindert (20,1 % vs. 32,7 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 28)
(27,3 % vs. 38,0 %; HR=0,64; 95 %-KI: [0,43; 0,96]; p=0,030)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Schwindelgefühl (10,4 % vs. 8,0 %)
 - Geschmacksstörung (1,9 % vs. 12,0 %)



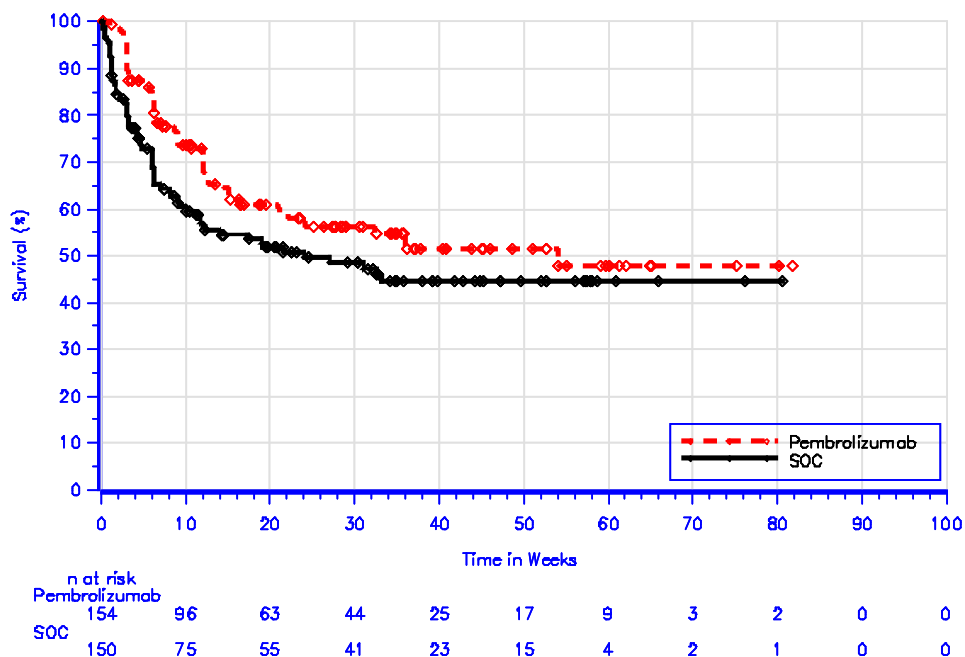
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 24: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024



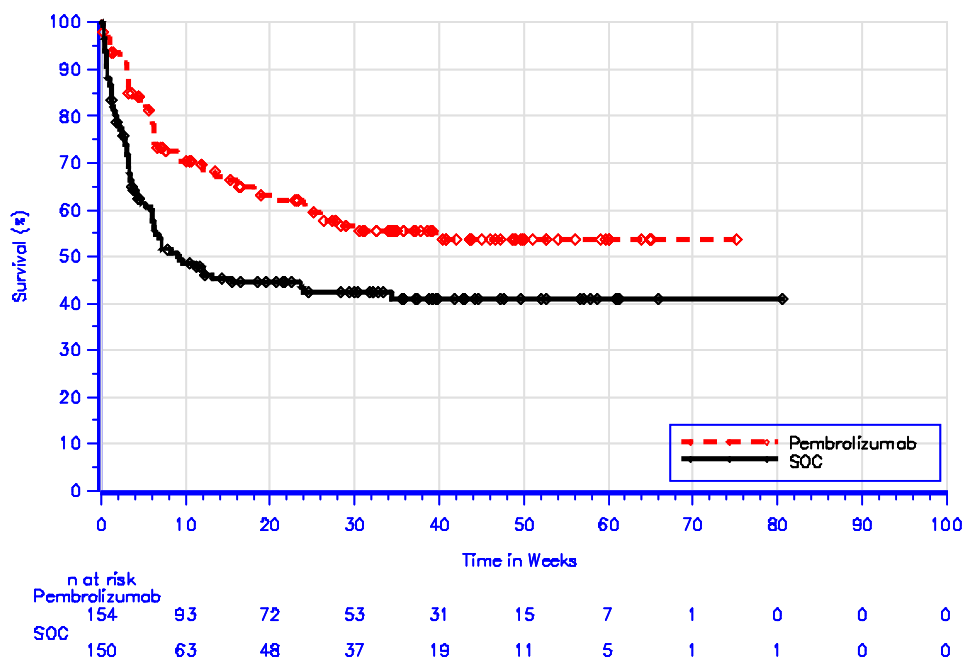
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 25: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024



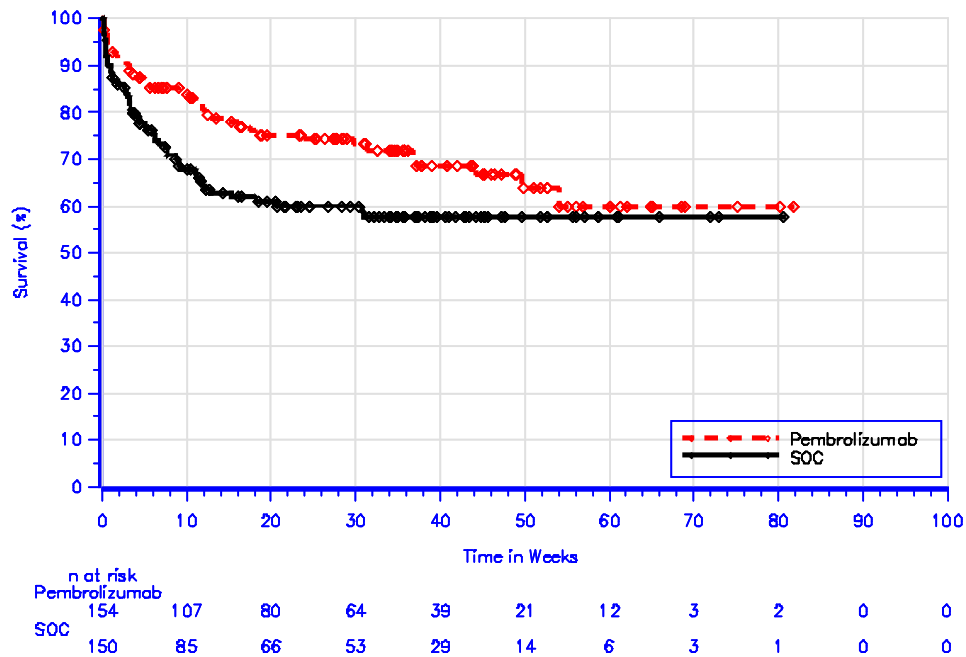
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 26: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Untersuchungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 27: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Stoffwechsel und Ernährungsstörungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024



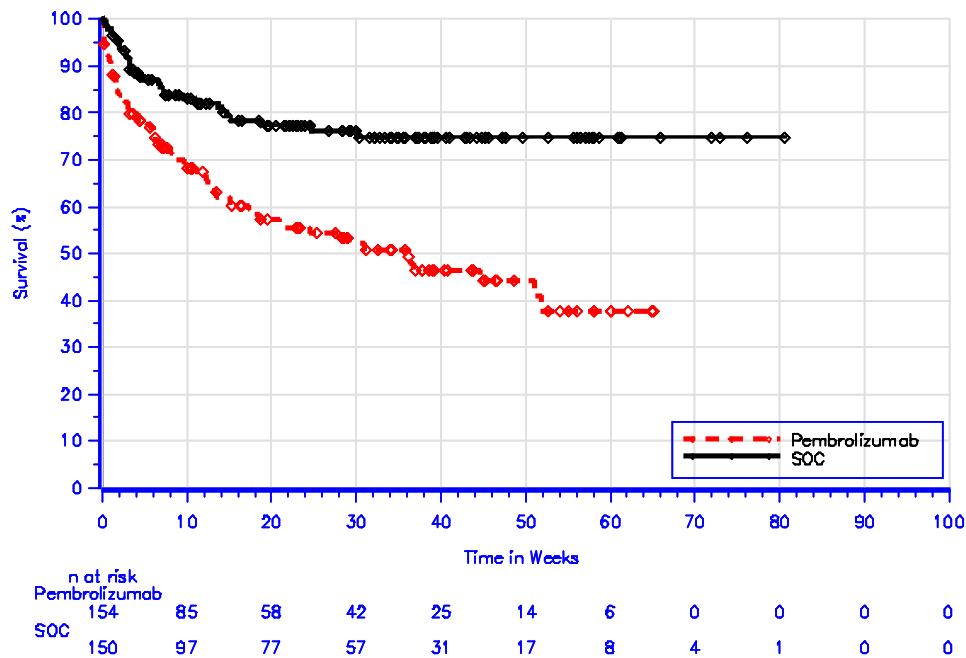
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 28: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024

In der Studie KEYNOTE 024 zeigen sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien in folgenden Systemorganklassen (Tabelle 4-38):

- Endokrine Erkrankungen
(15,6 % vs. 2,7 %; HR=6,21; 95 %-KI: [2,14; 17,99]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Keine
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 29)
(45,5 % vs. 21,3 %; HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Pruritus (14,9 % vs. 3,3 %)
 - Ausschlag (14,3 % vs. 4,0 %)

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierten Kombinationschemotherapien.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 29: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	0,15 [0,03; 0,69]	0,015
Herzkrankungen	154	5 (3,2)	Not reached [-; -]	150	11 (7,3)	Not reached [-; -]	0,39 [0,13; 1,11]	0,078
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	9 (5,8)	Not reached [-; -]	150	7 (4,7)	Not reached [65,4; -]	1,27 [0,47; 3,46]	0,635
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	154	8 (5,2)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	1,82 [0,55; 6,05]	0,331
Leber- und Gallenerkrankungen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154	15 (9,7)	Not reached [-; -]	150	24 (16,0)	Not reached [-; -]	0,56 [0,29; 1,07]	0,081
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	3 (2,0)	Not reached [-; -]	0,35 [0,04; 3,32]	0,358
Untersuchungen	154	4 (2,6)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	3,61 [0,40; 32,37]	0,252
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	11 (7,1)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	2,87 [0,91; 9,09]	0,072
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	154	4 (2,6)	Not reached [-; -]	150	6 (4,0)	Not reached [-; -]	0,63 [0,18; 2,25]	0,480
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	154	3 (1,9)	Not reached [-; -]	150	3 (2,0)	Not reached [-; -]	0,90 [0,18; 4,46]	0,894
Erkrankungen des Nervensystems	154	3 (1,9)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	0,70 [0,16; 3,16]	0,644
Produkt-assoziierte Probleme	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	0,25 [0,03; 2,24]	0,216
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	25 (16,2)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	2,05 [1,03; 4,09]	0,042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	2 (1,3)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel). e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar (not applicable); SOC: Standard Of Care						

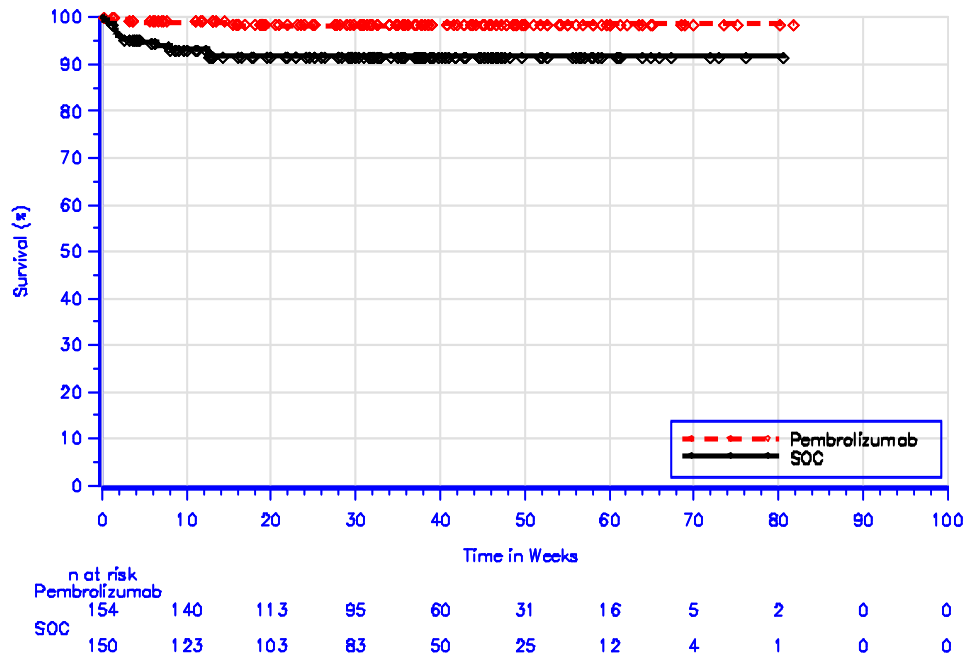
Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (1,3 % vs. 8,0 %; HR=0,15; 95 %-KI: [0,03; 0,69]; p=0,015) (Tabelle 4-39; Abbildung 30):

- PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Anämie (1,3 % vs. 3,3 %)
 - Neutropenie (0,0 % vs. 2,0 %)
 - Panzytopenie (0,0 % vs. 2,0 %)
 - Thrombozytopenie (0,0 % vs. 2,0 %)

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (16,2 % vs. 8,0 %; HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09]; p=0,042) (Tabelle 4-39; Abbildung 31):

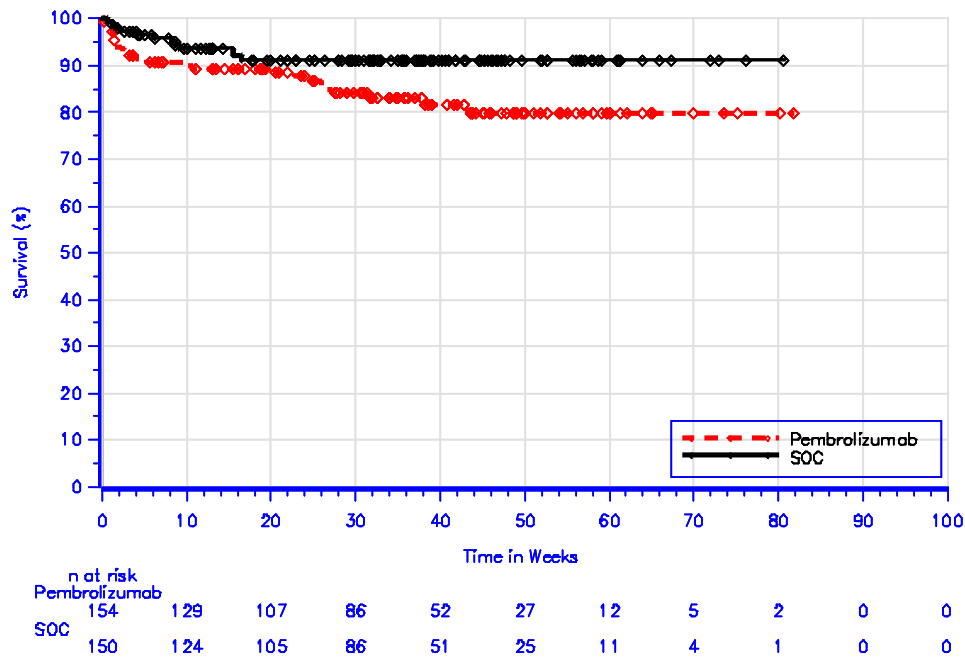
- PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (2,6 % vs. 0,7 %)
 - Epistaxis (0,0 % vs. 1,3 %)
 - Hämoptoe (1,3 % vs. 0,0 %)
 - Pleuraerguss (3,2 % vs. 2,0 %)
 - Pneumonitis (4,5 % vs. 0,7 %)
 - Lungenembolie (1,3 % vs. 1,3 %)
 - Lungenoedem (0,0 % vs. 1,3 %)

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierten Kombinationschemotherapien.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 30: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 31: Zeit bis zum Eintreten eines: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 024

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	7 (4,5)	Not reached [-; -]	150	56 (37,3)	Not reached [19,4; -]	0,09 [0,04; 0,21]	<0,001
Herzerkrankungen	154	6 (3,9)	Not reached [-; -]	150	10 (6,7)	Not reached [-; -]	0,43 [0,15; 1,27]	0,129
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	12 (7,8)	Not reached [-; -]	150	15 (10,0)	Not reached [65,4; -]	0,78 [0,36; 1,70]	0,538
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	154	8 (5,2)	Not reached [-; -]	150	15 (10,0)	Not reached [-; -]	0,51 [0,21; 1,20]	0,121

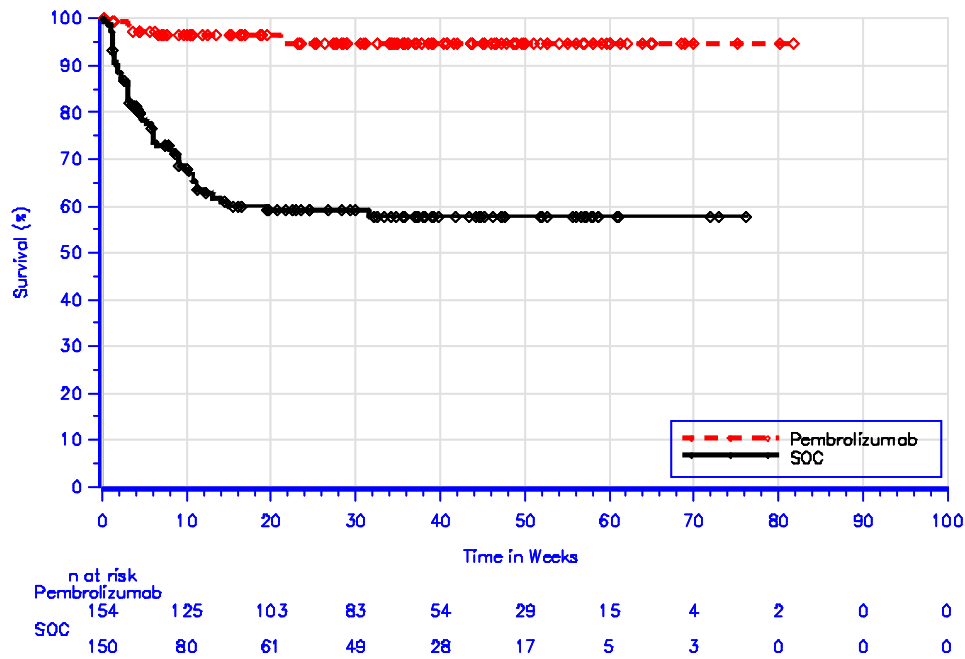
Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse								
Leber- und Gallenerkrankungen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154	19 (12,3)	Not reached [-; -]	150	28 (18,7)	Not reached [-; -]	0,61 [0,34; 1,09]	0,094
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	3 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	154	12 (7,8)	Not reached [-; -]	150	18 (12,0)	Not reached [-; -]	0,64 [0,31; 1,33]	0,230
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	16 (10,4)	Not reached [-; -]	150	22 (14,7)	Not reached [-; -]	0,64 [0,33; 1,22]	0,175
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	154	5 (3,2)	Not reached [-; -]	150	11 (7,3)	Not reached [-; -]	0,43 [0,15; 1,23]	0,114
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	154	3 (1,9)	Not reached [-; -]	150	4 (2,7)	Not reached [-; -]	0,67 [0,15; 2,98]	0,594
Erkrankungen des Nervensystems	154	3 (1,9)	Not reached [-; -]	150	7 (4,7)	Not reached [-; -]	0,38 [0,10; 1,46]	0,157
Produkt-assoziierte Probleme	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	1,06 [0,07; 16,99]	0,967
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	3 (2,0)	Not reached [-; -]	0,36 [0,04; 3,47]	0,377
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	154	3 (1,9)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	25 (16,2)	Not reached [-; -]	150	21 (14,0)	Not reached [-; -]	1,11 [0,62; 2,00]	0,722
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	7 (4,5)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	2 (1,3)	Not reached [-; -]	0,52 [0,05; 5,77]	0,596

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC	
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Überlebens- zeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Überlebens- zeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel). e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar (not applicable); SOC: Standard Of Care						

In der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (4,5 % vs. 37,3 %; HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21]; p<0,001) (Tabelle 4-40; Abbildung 32):

- PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie):
 - Anämie (4,5 % vs. 23,3 %)
 - Febrile Neutropenie (0,0 % vs. 2,0 %)
 - Neutropenie (0,0 % vs. 14,0 %)
 - Panzytopenie (0,0 % vs. 2,0 %)
 - Thrombozytopenie (0,0 % vs. 6,0 %)

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierten Kombinationschemotherapien.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 32: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 024 zeigte sich in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	2 (1,3)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	0,78 [0,05; 12,55]	0,864
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	2 (1,3)	Not reached [-; -]	0,45 [0,04; 4,96]	0,514
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	5 (3,3)	Not reached [-; -]	0,36 [0,07; 1,86]	0,222
Leber- und Gallenerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	3 (2,0)	Not reached [-; -]	0,35 [0,04; 3,39]	0,367
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	5 (3,3)	Not reached [-; -]	0,38 [0,07; 1,95]	0,244
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	154	1 (0,6)	Not reached [-; -]	150	3 (2,0)	Not reached [-; -]	0,34 [0,04; 3,29]	0,351
Produkt-assoziierte Probleme	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	6 (3,9)	Not reached [-; -]	150	2 (1,3)	Not reached [-; -]	2,80 [0,56; 13,88]	0,208
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	154	0 (0,0)	Not reached [-; -]	150	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
n (%)			n (%)					
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen								
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel). e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar (not applicable); SOC: Standard Of Care.								

Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
n (%)			n (%)					
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	154	45 (29,2)	Not reached [51,4; -]	150	7 (4,7)	Not reached [-; -]	6,91 [3,10; 15,38]	< 0,001
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	154	17 (11,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	18,59 [2,47; 139,80]	0,005
Zeit bis zum Eintreten eines Schwere AEOSI CTCAE-Grad 3-5	154	15 (9,7)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	15,41 [2,04; 116,70]	0,008
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016 b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel). e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care.								

In der Studie KEYNOTE 024 zeichnet sich für die Endpunkte Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5 ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Pembrolizumab ab (Tabelle 4-42).

Die Häufigkeit der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt war mit 29,2 % unter Pembrolizumab signifikant höher im Vergleich zu 4,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm (HR=6,91; 95 %-KI: [3,10; 15,38]; p<0,001) (Tabelle 4-42; Abbildung 33). Die häufigsten Systemorganklassen, auf deren Basis die

Unterschiede beruhen, sind Endokrine Erkrankungen (14,3 % vs. 2,7 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (5,8 % vs. 0,7 %) (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 154	SOC N ^b = 150
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	45 (29,2)	7 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	22 (14,3)	4 (2,7)
Immunthyreoiditis	1 (0,6)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	12 (7,8)	2 (1,3)
Hypophysitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Hypothyreose	14 (9,1)	2 (1,3)
Thyroiditis	3 (1,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2,6)	0 (0,0)
Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (2,6)	1 (0,7)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,7)
Überempfindlichkeit	4 (2,6)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingt	3 (1,9)	1 (0,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (1,9)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,6)	0 (0,0)
diabetische Ketoazidose	1 (0,6)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (1,9)	0 (0,0)
Myopathie	1 (0,6)	0 (0,0)
Myositis	2 (1,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (5,8)	1 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,6)	0 (0,0)
Pneumonitis	8 (5,2)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (3,9)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (1,3)	0 (0,0)
Ausschlag generalisiert	1 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,6)	0 (0,0)
toxischer Hautausschlag	1 (0,6)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016		
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)		
PT: Preferred Terms; SOC: Standard Of Care.		

Die Häufigkeit der schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse war mit 11 % signifikant höher unter Pembrolizumab im Vergleich zu 0,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm (HR=18,59; 95 %-KI: [2,47; 139,80]; p=0,005) (Tabelle 4-42; Abbildung 34). Die häufigsten Systemorganklassen, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,5 % vs. 0,7 %) und Gastrointestinale Erkrankungen (2,6 % vs. 0,0 %) (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 154	SOC N ^b = 150
Systemorganklasse		
PT		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	17 (11,0)	1 (0,7)
Endokrine Erkrankungen	2 (1,3)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	1 (0,6)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2,6)	0 (0,0)
Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,6)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	1 (0,6)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingt	1 (0,6)	0 (0,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,6)	0 (0,0)
diabetische Ketoazidose	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (4,5)	1 (0,7)
Pneumonitis	7 (4,5)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,6)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016		
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)		
PT: Preferred Terms; SOC: Standard Of Care.		

Die Häufigkeit der schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) war mit 9,7 % signifikant höher unter Pembrolizumab im Vergleich zu 0,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm (HR=15,41; 95 %-KI: [2,04; 116,70]; p=0,008) (Tabelle 4-42; Abbildung 35). Die häufigsten Systemorganklassen, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (3,9 % vs. 0,0 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,6 % vs. 0,7 %) (Tabelle 4-45).

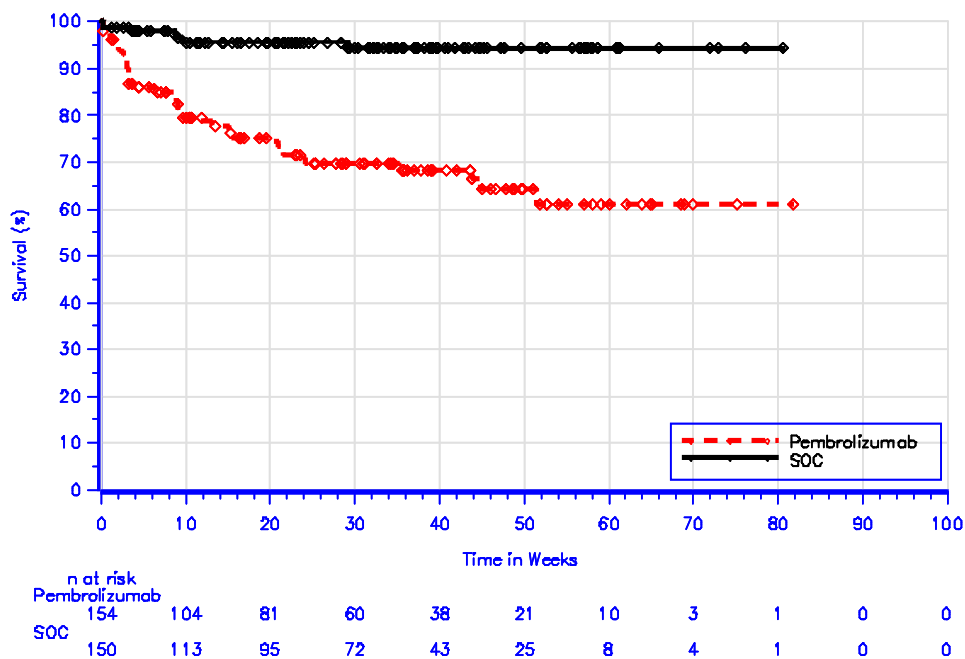
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N ^b = 154	SOC N ^b = 150
Systemorganklasse		
PT		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	15 (9,7)	1 (0,7)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,6)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,9)	0 (0,0)
Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,6)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab	SOC
	N ^b = 154	N ^b = 150
Systemorganklasse		
PT		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,6)	0 (0,0)
diabetische Ketoazidose	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,6)	1 (0,7)
Pneumonitis	4 (2,6)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (3,9)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (1,3)	0 (0,0)
Ausschlag generalisiert	1 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,6)	0 (0,0)
toxischer Hautausschlag	1 (0,6)	0 (0,0)

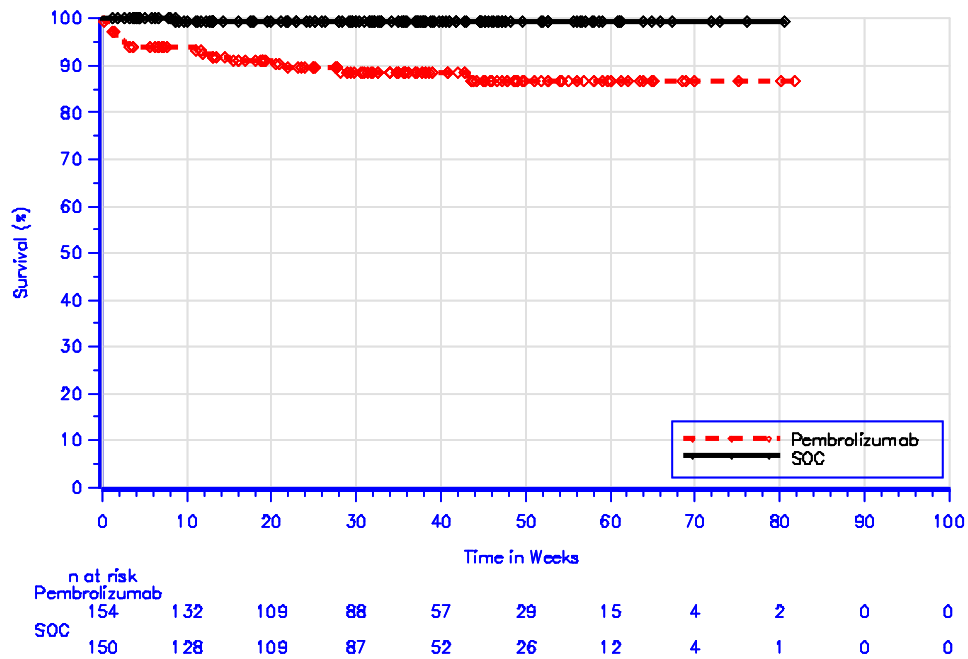
a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

PT: Preferred Terms; SOC: Standard Of Care.



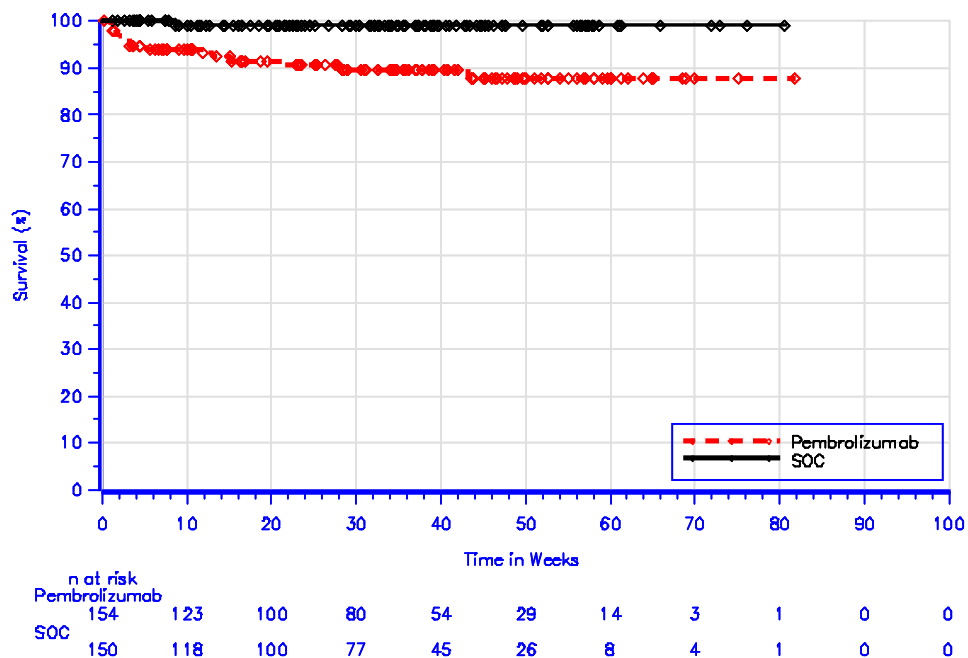
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 33: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 34: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 35: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024

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 zu 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.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden gemäß der VerFO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) und Land (Deutschland vs. Rest der Welt) berichtet.

Zudem wird eine weitere Subgruppe nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten platinbasierten Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Off-Label-Anwendung gemäß AM-RL dargestellt (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“-Kombinationstherapien vs. Andere). Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde zu Studienbeginn der Studie

KEYNOTE 024 vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Die Therapierationale für eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie wurde im Rahmen einer retrospektiven Befragung („Treatment of Physician’s Choice“, TPC) erhoben. Weitere Ausführungen sowie die Ergebnisse der Befragung sind in Tabelle 4-11 in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Aus medizinischer Sicht kommt den Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (41 Patienten, 32,8 %) eine große Bedeutung zu. Die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Therapie wird zum Wohle des einzelnen Patienten, auf Basis der individuellen Situation (z. B. Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Patientenpräferenz) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt. Sollten hier von Seiten der Prüfarzte Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gegenüber einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie bestehen, erachtet MSD dies als nachvollziehbaren und validen Grund für die Wahl einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie.

Aus den erörterten Gründen wird im vorliegenden Dossier die Subgruppe „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten“ wie folgt operationalisiert:

- Patienten, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren
- Patienten, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden
- Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären

Im Rahmen der Subgruppe werden die Patienten, die gemäß der beschriebenen Operationalisierung „Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“ – Kombinationstherapien vs. Anderen“ untersucht. Eine Erläuterung über die Auswahl und Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 sowie in Tabelle 4-3 dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für den Endpunkt Gesamtüberleben neben den Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus), Land (Deutschland vs. Rest der Welt) und Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“-Kombinationstherapien vs. Andere) zusätzlich Subgruppenanalysen nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel), Raucherstatus (Aktiv vs. Ehemalig vs. Nie), Vorhandensein von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein) und Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Platinum/Pemetrexed vs. Andere Platinum-Dublette) dargestellt. Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellten Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Gesamtüberleben	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	77	20 (26,0)	Not reached [-; -]	64	30 (46,9)	12,4 [8,1; -]	0,48 [0,27; 0,86]	0,013	0,331 (0,00 %)
≥65	77	24 (31,2)	Not reached [13,4; -]	87	34 (39,1)	Not reached [8,8; -]	0,71 [0,42; 1,21]	0,213	
Geschlecht									
Weiblich	62	20 (32,3)	Not reached [12,8; -]	56	18 (32,1)	Not reached [12,4; -]	0,95 [0,50; 1,83]	0,882	0,089 (65,43 %)
Männlich	92	24 (26,1)	Not reached [-; -]	95	46 (48,4)	9,8 [7,3; -]	0,47 [0,28; 0,77]	0,003	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	10 (18,5)	Not reached [-; -]	53	11 (20,8)	Not reached [12,4; -]	0,86 [0,37; 2,04]	0,738	0,345 (0,00 %)
1	99	33 (33,3)	Not reached [13,4; -]	98	53 (54,1)	8,7 [6,3; 12,6]	0,54 [0,35; 0,84]	0,006	
Land									
Deutschland	10	3 (30,0)	Not reached [2,6; -]	13	2 (15,4)	Not reached [2,5; -]	1,27 [0,11; 14,07]	0,848	0,523 (0,00 %)
Rest der Welt	144	41 (28,5)	Not reached [-; -]	138	62 (44,9)	12,4 [8,8; -]	0,57 [0,38; 0,85]	0,006	
Geografische Region									
Nicht-Ostasien	133	41 (30,8)	Not reached [-; -]	132	58 (43,9)	12,6 [8,8; -]	0,63 [0,42; 0,93]	0,022	0,546 (0,00 %)
Ostasien	21	3 (14,3)	Not reached [-; -]	19	6 (31,6)	Not reached [5,2; -]	0,40 [0,10; 1,61]	0,198	
Hautfarbe									
Nicht-Weiß	27	7 (25,9)	Not reached [8,9; -]	25	10 (40,0)	Not reached [6,0; -]	0,66 [0,23; 1,85]	0,427	0,902 (0,00 %)
Weiß	125	37 (29,6)	Not reached [-; -]	126	54 (42,9)	12,6 [8,9; -]	0,61 [0,40; 0,93]	0,022	
Histologie									
Plattenepithel	29	10 (34,5)	Not reached [6,8; -]	27	13 (48,1)	10,8 [6,1; -]	0,70 [0,31; 1,61]	0,404	0,640 (0,00 %)
Nicht-Plattenepithel	125	34 (27,2)	Not reached [-; -]	124	51 (41,1)	Not reached [9,8; -]	0,56 [0,36; 0,87]	0,010	
Raucher									
Aktiv	34	15 (44,1)	Not reached [6,8; -]	31	14 (45,2)	8,8 [4,2; -]	0,85 [0,40; 1,80]	0,674	0,340 (7,30 %)
Ehemalig	115	28 (24,3)	Not reached [-; -]	101	44 (43,6)	12,6 [8,7; -]	0,51 [0,32; 0,82]	0,005	
Nie	5	1 (20,0)	Not reached [8,0; -]	19	6 (31,6)	Not reached [8,9; -]	1,69 [0,19; 15,25]	0,639	

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Hirnmastasen									
Ja	18	5 (27,8)	Not reached [3,9; -]	10	5 (50,0)	6,0 [0,5; -]	0,53 [0,13; 2,15]	0,374	0,854 (0,00 %)
Nein	136	39 (28,7)	Not reached [-; -]	141	59 (41,8)	Not reached [9,4; -]	0,61 [0,40; 0,91]	0,016	
Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes									
Platinum/Pemetrexed	97	30 (30,9)	Not reached [13,4; -]	102	39 (38,2)	Not reached [11,8; -]	0,73 [0,45; 1,17]	0,190	0,189 (41,96 %)
Andere Platinum-Dublette	57	14 (24,6)	Not reached [-; -]	49	25 (51,0)	8,3 [6,1; -]	0,42 [0,21; 0,82]	0,011	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^f									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" – Kombinationstherapien	109	30 (27,5)	Not reached [-; -]	107	44 (41,1)	12,6 [9,4; -]	0,57 [0,36; 0,92]	0,020	0,699 (0,00 %)
Andere	45	14 (31,1)	Not reached [12,8; -]	44	20 (45,5)	Not reached [5,9; -]	0,68 [0,34; 1,34]	0,264	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

In den Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-46).

4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für die patientenrelevanten Endpunkte zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) entsprechend Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) und Land (Deutschland vs. Rest der Welt) sowie ergänzend die Subgruppe Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“-Kombinationstherapien vs. Andere) berichtet.

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	35 (45,5)	6,7 [1,4; -]	63	33 (52,4)	2,8 [1,4; 3,7]	0,60 [0,36; 1,00]	0,049	0,423 (0,00 %)
≥65	74	37 (50,0)	3,4 [1,3; 9,6]	85	51 (60,0)	1,7 [1,4; 4,3]	0,79 [0,51; 1,22]	0,288	
Geschlecht									
Weiblich	61	29 (47,5)	1,4 [0,8; 11,8]	54	29 (53,7)	1,7 [1,4; 4,2]	0,97 [0,56; 1,68]	0,905	0,172 (46,41 %)
Männlich	90	43 (47,8)	6,7 [1,4; -]	94	55 (58,5)	2,8 [1,4; 3,7]	0,60 [0,40; 0,90]	0,014	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	28 (51,9)	3,4 [1,0; -]	52	31 (59,6)	2,8 [1,4; 3,7]	0,79 [0,47; 1,34]	0,377	0,441 (0,00 %)
1	96	44 (45,8)	5,8 [1,4; 11,8]	96	53 (55,2)	2,2 [1,4; 3,7]	0,61 [0,40; 0,92]	0,018	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	1,4 [0,7; -]	13	6 (46,2)	1,7 [0,7; -]	0,38 [0,06; 2,37]	0,302	0,517 (0,00 %)
Rest der Welt	141	68 (48,2)	5,1 [1,4; 9,6]	135	78 (57,8)	2,6 [1,4; 3,5]	0,71 [0,51; 0,98]	0,040	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	53 (49,5)	3,5 [1,4; 9,6]	105	64 (61,0)	2,4 [1,4; 3,5]	0,69 [0,47; 1,00]	0,049	0,863 (0,00 %)
Andere	44	19 (43,2)	7,2 [1,0; -]	43	20 (46,5)	2,3 [1,4; 6,5]	0,74 [0,38; 1,43]	0,365	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	22 (28,6)	15,9 [15,9; -]	63	26 (41,3)	4,8 [1,5; 8,2]	0,42 [0,23; 0,77]	0,005	0,690 (0,00 %)
≥65	74	15 (20,3)	Not reached [-; -]	85	36 (42,4)	5,6 [3,5; 8,5]	0,36 [0,19; 0,66]	0,001	
Geschlecht									
Weiblich	61	21 (34,4)	15,9 [5,5; 15,9]	54	18 (33,3)	6,0 [4,2; -]	0,86 [0,43; 1,72]	0,668	0,004 (88,01 %)
Männlich	90	16 (17,8)	Not reached [-; -]	94	44 (46,8)	5,4 [1,5; 6,5]	0,23 [0,13; 0,41]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	11 (20,4)	Not reached [-; -]	52	27 (51,9)	4,2 [1,4; 7,2]	0,28 [0,14; 0,57]	< 0,001	0,304 (5,21 %)
1	96	26 (27,1)	15,9 [8,3; 15,9]	96	35 (36,5)	5,6 [4,9; 8,2]	0,44 [0,26; 0,76]	0,003	
Land									
Deutschland	10	1 (10,0)	Not reached [0,7; -]	13	8 (61,5)	0,8 [0,7; 7,2]	0,13 [0,01; 1,32]	0,085	0,317 (0,28 %)
Rest der Welt	141	36 (25,5)	15,9 [15,9; -]	135	54 (40,0)	5,6 [4,6; 8,2]	0,44 [0,29; 0,68]	< 0,001	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	28 (26,2)	15,9 [15,9; -]	105	46 (43,8)	4,9 [1,5; 7,2]	0,38 [0,24; 0,62]	< 0,001	0,879 (0,00 %)
Andere	44	9 (20,5)	Not reached [8,3; -]	43	16 (37,2)	6,0 [4,8; -]	0,41 [0,18; 0,97]	0,043	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	33 (42,9)	9,7 [5,1; -]	63	27 (42,9)	7,2 [4,1; 8,5]	0,67 [0,40; 1,14]	0,144	0,571 (0,00 %)
≥65	74	35 (47,3)	5,6 [1,5; -]	85	45 (52,9)	4,4 [1,4; 6,1]	0,82 [0,52; 1,30]	0,403	
Geschlecht									
Weiblich	61	30 (49,2)	5,1 [1,4; 9,7]	54	26 (48,1)	6,2 [3,5; 8,3]	1,01 [0,58; 1,76]	0,969	0,090 (65,26 %)
Männlich	90	38 (42,2)	10,6 [5,7; -]	94	46 (48,9)	4,5 [3,4; 6,2]	0,54 [0,35; 0,86]	0,009	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	26 (48,1)	8,3 [1,4; -]	52	26 (50,0)	6,2 [3,7; 8,3]	0,81 [0,46; 1,42]	0,458	0,449 (0,00 %)
1	96	42 (43,8)	7,6 [4,4; -]	96	46 (47,9)	4,5 [1,7; 6,1]	0,61 [0,39; 0,95]	0,030	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	7,6 [0,7; -]	13	6 (46,2)	4,3 [0,7; 7,2]	0,13 [0,01; 1,32]	0,085	0,148 (52,30 %)
Rest der Welt	141	64 (45,4)	7,8 [4,4; 11,8]	135	66 (48,9)	5,5 [3,7; 6,2]	0,74 [0,52; 1,05]	0,096	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	49 (45,8)	7,6 [3,5; 11,8]	105	53 (50,5)	4,5 [3,4; 6,4]	0,68 [0,46; 1,03]	0,067	0,745 (0,00 %)
Andere	44	19 (43,2)	8,3 [1,5; -]	43	19 (44,2)	6,2 [3,5; 8,2]	0,78 [0,40; 1,53]	0,468	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	16 (20,8)	Not reached [9,9; -]	63	21 (33,3)	10,7 [3,7; -]	0,40 [0,20; 0,79]	0,009	0,074 (68,66 %)
≥65	74	24 (32,4)	Not reached [5,6; -]	85	31 (36,5)	6,4 [4,1; -]	0,88 [0,52; 1,51]	0,649	
Geschlecht									
Weiblich	61	15 (24,6)	Not reached [10,4; -]	54	16 (29,6)	12,1 [4,1; -]	1,04 [0,50; 2,16]	0,924	0,121 (58,48 %)
Männlich	90	25 (27,8)	Not reached [9,7; -]	94	36 (38,3)	5,7 [3,9; -]	0,51 [0,30; 0,86]	0,012	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	18 (33,3)	10,4 [9,0; -]	52	20 (38,5)	10,7 [4,6; -]	0,74 [0,39; 1,41]	0,360	0,481 (0,00 %)
1	96	22 (22,9)	Not reached [-; -]	96	32 (33,3)	12,1 [3,4; -]	0,55 [0,31; 0,95]	0,032	
Land									
Deutschland	10	2 (20,0)	Not reached [0,7; -]	13	4 (30,8)	6,3 [0,7; -]	0,31 [0,03; 3,40]	0,338	0,555 (0,00 %)
Rest der Welt	141	38 (27,0)	Not reached [9,9; -]	135	48 (35,6)	10,7 [4,6; -]	0,64 [0,42; 0,99]	0,046	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	28 (26,2)	Not reached [9,9; -]	105	41 (39,0)	6,2 [4,0; -]	0,54 [0,33; 0,87]	0,012	0,360 (0,00 %)
Andere	44	12 (27,3)	Not reached [8,3; -]	43	11 (25,6)	12,1 [3,5; -]	0,86 [0,36; 2,09]	0,742	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	22 (28,6)	Not reached [12,7; -]	63	18 (28,6)	10,2 [6,5; -]	0,74 [0,39; 1,42]	0,367	0,902 (0,00 %)
≥65	74	28 (37,8)	Not reached [1,6; -]	85	39 (45,9)	4,4 [1,8; 12,1]	0,78 [0,47; 1,29]	0,335	
Geschlecht									
Weiblich	61	18 (29,5)	Not reached [3,4; -]	54	19 (35,2)	12,1 [1,4; -]	0,78 [0,40; 1,52]	0,467	0,619 (0,00 %)
Männlich	90	32 (35,6)	Not reached [6,7; -]	94	38 (40,4)	6,4 [3,6; -]	0,63 [0,39; 1,03]	0,068	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	19 (35,2)	Not reached [5,5; -]	52	17 (32,7)	Not reached [7,1; -]	0,91 [0,46; 1,79]	0,785	0,243 (26,74 %)
1	96	31 (32,3)	12,7 [6,3; -]	96	40 (41,7)	4,4 [1,6; 12,1]	0,55 [0,34; 0,91]	0,020	
Land									
Deutschland	10	2 (20,0)	Not reached [0,7; -]	13	5 (38,5)	7,2 [0,7; -]	0,36 [0,03; 4,16]	0,417	0,581 (0,00 %)
Rest der Welt	141	48 (34,0)	Not reached [6,7; -]	135	52 (38,5)	7,1 [4,2; -]	0,73 [0,49; 1,09]	0,126	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	28 (26,2)	Not reached [-; -]	105	40 (38,1)	6,5 [4,2; -]	0,58 [0,35; 0,94]	0,028	0,065 (70,61 %)
Andere	44	22 (50,0)	6,3 [0,8; -]	43	17 (39,5)	10,2 [1,4; -]	1,26 [0,64; 2,46]	0,498	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	20 (26,0)	Not reached [8,4; -]	63	23 (36,5)	8,2 [3,2; -]	0,54 [0,29; 1,00]	0,051	0,850 (0,00 %)
≥65	74	21 (28,4)	Not reached [6,3; -]	85	35 (41,2)	5,4 [4,1; -]	0,58 [0,33; 1,02]	0,061	
Geschlecht									
Weiblich	61	15 (24,6)	Not reached [8,3; -]	54	23 (42,6)	4,4 [2,3; -]	0,56 [0,28; 1,13]	0,106	0,894 (0,00 %)
Männlich	90	26 (28,9)	Not reached [-; -]	94	35 (37,2)	6,5 [4,5; -]	0,60 [0,36; 1,01]	0,054	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	16 (29,6)	Not reached [8,3; -]	52	21 (40,4)	9,9 [4,1; -]	0,56 [0,29; 1,08]	0,085	0,905 (0,00 %)
1	96	25 (26,0)	Not reached [-; -]	96	37 (38,5)	5,1 [3,5; -]	0,53 [0,31; 0,90]	0,018	
Land									
Deutschland	10	1 (10,0)	Not reached [0,7; -]	13	5 (38,5)	7,2 [0,7; 7,2]	0,22 [0,02; 2,18]	0,194	0,393 (0,00 %)
Rest der Welt	141	40 (28,4)	Not reached [-; -]	135	53 (39,3)	6,5 [4,2; -]	0,60 [0,40; 0,92]	0,018	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	30 (28,0)	Not reached [-; -]	105	45 (42,9)	4,6 [3,5; 9,9]	0,50 [0,31; 0,81]	0,004	0,591 (0,00 %)
Andere	44	11 (25,0)	Not reached [7,2; -]	43	13 (30,2)	Not reached [5,4; -]	0,66 [0,28; 1,55]	0,337	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	18 (23,4)	Not reached [11,8; -]	63	27 (42,9)	5,7 [1,8; 8,3]	0,30 [0,16; 0,58]	< 0,001	0,049 (74,28 %)
≥65	74	26 (35,1)	8,3 [3,5; -]	85	39 (45,9)	5,4 [3,4; 7,6]	0,70 [0,42; 1,17]	0,170	
Geschlecht									
Weiblich	61	15 (24,6)	Not reached [7,6; -]	54	21 (38,9)	6,1 [4,1; -]	0,48 [0,23; 1,02]	0,055	0,757 (0,00 %)
Männlich	90	29 (32,2)	Not reached [8,3; -]	94	45 (47,9)	4,0 [1,4; 6,2]	0,42 [0,25; 0,68]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	16 (29,6)	Not reached [7,6; -]	52	23 (44,2)	6,1 [3,7; -]	0,57 [0,29; 1,12]	0,102	0,608 (0,00 %)
1	96	28 (29,2)	Not reached [8,3; -]	96	43 (44,8)	4,4 [1,4; 6,2]	0,46 [0,28; 0,76]	0,002	
Land									
Deutschland	10	1 (10,0)	Not reached [0,7; -]	13	6 (46,2)	1,0 [0,7; 5,8]	0,17 [0,02; 1,62]	0,125	0,323 (0,00 %)
Rest der Welt	141	43 (30,5)	Not reached [8,3; -]	135	60 (44,4)	5,6 [3,5; 6,4]	0,55 [0,37; 0,82]	0,003	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	33 (30,8)	Not reached [7,6; -]	105	47 (44,8)	4,4 [1,4; 8,3]	0,50 [0,32; 0,79]	0,003	0,876 (0,00 %)
Andere	44	11 (25,0)	Not reached [8,3; -]	43	19 (44,2)	5,6 [3,9; 7,6]	0,47 [0,21; 1,03]	0,060	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	16 (20,8)	Not reached [12,5; -]	63	17 (27,0)	11,1 [4,7; -]	0,55 [0,27; 1,11]	0,094	0,607 (0,00 %)
≥65	74	16 (21,6)	Not reached [-; -]	85	24 (28,2)	10,0 [7,1; -]	0,70 [0,37; 1,34]	0,288	
Geschlecht									
Weiblich	61	15 (24,6)	12,5 [12,5; -]	54	14 (25,9)	11,1 [10,0; -]	0,90 [0,42; 1,92]	0,785	0,203 (38,42 %)
Männlich	90	17 (18,9)	Not reached [-; -]	94	27 (28,7)	8,5 [5,5; -]	0,48 [0,26; 0,88]	0,018	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	14 (25,9)	Not reached [7,6; -]	52	11 (21,2)	Not reached [11,1; -]	1,12 [0,50; 2,48]	0,787	0,076 (68,29 %)
1	96	18 (18,8)	Not reached [12,5; -]	96	30 (31,3)	8,5 [4,0; -]	0,45 [0,24; 0,83]	0,010	
Land									
Deutschland	10	3 (30,0)	Not reached [0,7; -]	13	2 (15,4)	Not reached [3,2; -]	0,71 [0,04; 13,78]	0,819	0,893 (0,00 %)
Rest der Welt	141	29 (20,6)	Not reached [12,5; -]	135	39 (28,9)	11,1 [7,1; -]	0,58 [0,35; 0,94]	0,027	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	23 (21,5)	Not reached [12,5; -]	105	29 (27,6)	Not reached [7,1; -]	0,60 [0,34; 1,05]	0,073	0,929 (0,00 %)
Andere	44	9 (20,5)	Not reached [-; -]	43	12 (27,9)	11,1 [5,5; -]	0,63 [0,25; 1,61]	0,334	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	19 (24,7)	Not reached [9,7; -]	63	21 (33,3)	8,3 [2,2; -]	0,48 [0,25; 0,92]	0,027	0,391 (0,00 %)
≥65	74	14 (18,9)	Not reached [-; -]	85	21 (24,7)	Not reached [8,0; -]	0,73 [0,36; 1,45]	0,366	
Geschlecht									
Weiblich	61	13 (21,3)	Not reached [9,7; -]	54	18 (33,3)	8,3 [3,5; -]	0,53 [0,25; 1,13]	0,101	0,765 (0,00 %)
Männlich	90	20 (22,2)	Not reached [-; -]	94	24 (25,5)	Not reached [6,0; -]	0,62 [0,33; 1,14]	0,122	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	11 (20,4)	Not reached [10,6; -]	52	13 (25,0)	Not reached [8,0; -]	0,64 [0,28; 1,44]	0,282	0,717 (0,00 %)
1	96	22 (22,9)	Not reached [9,7; -]	96	29 (30,2)	8,3 [5,4; -]	0,53 [0,30; 0,94]	0,031	
Land									
Deutschland	10	2 (20,0)	Not reached [0,7; -]	13	4 (30,8)	6,3 [0,7; -]	0,33 [0,03; 3,66]	0,365	0,624 (0,00 %)
Rest der Welt	141	31 (22,0)	Not reached [-; -]	135	38 (28,1)	Not reached [8,0; -]	0,61 [0,38; 0,98]	0,043	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	22 (20,6)	Not reached [10,6; -]	105	32 (30,5)	Not reached [6,0; -]	0,50 [0,29; 0,87]	0,015	0,172 (46,44 %)
Andere	44	11 (25,0)	Not reached [8,3; -]	43	10 (23,3)	Not reached [5,4; -]	1,06 [0,43; 2,61]	0,907	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	31 (40,3)	9,7 [3,4; -]	63	24 (38,1)	5,0 [3,5; -]	0,93 [0,54; 1,60]	0,802	0,852 (0,00 %)
≥65	74	34 (45,9)	3,6 [1,4; -]	85	42 (49,4)	2,4 [1,4; 5,5]	0,87 [0,55; 1,38]	0,561	
Geschlecht									
Weiblich	61	30 (49,2)	3,4 [1,4; 8,3]	54	22 (40,7)	3,5 [1,4; -]	1,41 [0,78; 2,53]	0,254	0,042 (75,86 %)
Männlich	90	35 (38,9)	Not reached [3,6; -]	94	44 (46,8)	4,5 [2,6; 5,6]	0,65 [0,42; 1,02]	0,063	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	28 (51,9)	3,6 [1,0; -]	52	26 (50,0)	3,7 [1,4; -]	1,00 [0,58; 1,72]	0,999	0,462 (0,00 %)
1	96	37 (38,5)	9,7 [3,5; -]	96	40 (41,7)	4,5 [2,4; 6,0]	0,77 [0,49; 1,21]	0,253	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	0,7 [0,7; -]	13	4 (30,8)	4,0 [0,7; -]	1,37 [0,21; 8,98]	0,742	0,622 (0,00 %)
Rest der Welt	141	61 (43,3)	8,3 [3,4; -]	135	62 (45,9)	3,7 [2,3; 5,6]	0,85 [0,59; 1,21]	0,364	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^e									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	45 (42,1)	9,7 [3,4; -]	105	49 (46,7)	4,0 [2,2; 5,6]	0,83 [0,55; 1,26]	0,381	0,429 (0,00 %)
Andere	44	20 (45,5)	8,3 [1,3; -]	43	17 (39,5)	3,5 [1,4; -]	1,14 [0,59; 2,19]	0,701	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	14 (18,2)	Not reached [11,7; -]	63	18 (28,6)	8,6 [6,8; -]	0,48 [0,23; 0,99]	0,048	0,330 (0,00 %)
≥65	74	14 (18,9)	Not reached [-; -]	85	19 (22,4)	Not reached [7,1; -]	0,80 [0,39; 1,61]	0,525	
Geschlecht									
Weiblich	61	15 (24,6)	Not reached [5,9; -]	54	12 (22,2)	Not reached [7,7; -]	1,39 [0,63; 3,09]	0,414	0,019 (81,81 %)
Männlich	90	13 (14,4)	Not reached [-; -]	94	25 (26,6)	Not reached [6,8; -]	0,40 [0,20; 0,79]	0,008	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	13 (24,1)	Not reached [11,7; -]	52	17 (32,7)	Not reached [6,8; -]	0,62 [0,30; 1,29]	0,204	0,938 (0,00 %)
1	96	15 (15,6)	Not reached [-; -]	96	20 (20,8)	Not reached [7,7; -]	0,60 [0,30; 1,19]	0,146	
Land									
Deutschland	10	1 (10,0)	Not reached [0,7; -]	13	4 (30,8)	6,8 [0,7; 7,2]	0,82 [0,04; 17,32]	0,897	0,913 (0,00 %)
Rest der Welt	141	27 (19,1)	Not reached [-; -]	135	33 (24,4)	Not reached [8,3; -]	0,69 [0,41; 1,15]	0,152	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	20 (18,7)	Not reached [-; -]	105	28 (26,7)	Not reached [7,1; -]	0,60 [0,33; 1,07]	0,084	0,578 (0,00 %)
Andere	44	8 (18,2)	Not reached [-; -]	43	9 (20,9)	Not reached [7,7; -]	0,82 [0,32; 2,13]	0,685	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	24 (31,2)	11,8 [7,8; -]	63	21 (33,3)	8,3 [6,3; -]	0,70 [0,38; 1,28]	0,244	0,030 (78,72 %)
≥65	74	23 (31,1)	11,8 [5,6; -]	85	15 (17,6)	Not reached [8,0; -]	1,94 [0,96; 3,92]	0,063	
Geschlecht									
Weiblich	61	22 (36,1)	7,8 [3,5; -]	54	13 (24,1)	9,1 [8,0; -]	1,86 [0,92; 3,74]	0,083	0,051 (73,82 %)
Männlich	90	25 (27,8)	11,8 [11,8; -]	94	23 (24,5)	Not reached [6,4; -]	0,74 [0,41; 1,35]	0,329	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	21 (38,9)	11,8 [3,7; 12,0]	52	17 (32,7)	8,3 [7,8; -]	1,18 [0,61; 2,25]	0,622	0,839 (0,00 %)
1	96	26 (27,1)	11,8 [7,8; -]	96	19 (19,8)	Not reached [8,3; -]	1,07 [0,58; 1,98]	0,819	
Land									
Deutschland	10	3 (30,0)	Not reached [2,7; -]	13	4 (30,8)	6,8 [0,7; 7,2]	0,47 [0,04; 5,68]	0,556	0,469 (0,00 %)
Rest der Welt	141	44 (31,2)	11,8 [9,9; -]	135	32 (23,7)	Not reached [8,0; -]	1,21 [0,76; 1,92]	0,428	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	31 (29,0)	11,8 [11,8; -]	105	28 (26,7)	8,3 [7,8; -]	0,82 [0,48; 1,39]	0,459	0,077 (68,12 %)
Andere	44	16 (36,4)	9,9 [3,7; -]	43	8 (18,6)	Not reached [9,1; -]	2,12 [0,85; 5,27]	0,106	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	39 (50,6)	7,6 [3,3; 10,7]	63	20 (31,7)	9,9 [3,5; -]	1,42 [0,81; 2,46]	0,217	0,058 (72,14 %)
≥65	74	29 (39,2)	9,9 [3,5; -]	85	42 (49,4)	5,7 [1,5; 7,1]	0,69 [0,43; 1,13]	0,143	
Geschlecht									
Weiblich	61	29 (47,5)	5,1 [1,4; 12,6]	54	21 (38,9)	7,9 [4,2; 11,3]	1,59 [0,88; 2,88]	0,127	0,017 (82,52 %)
Männlich	90	39 (43,3)	9,9 [5,6; -]	94	41 (43,6)	4,5 [1,9; 9,0]	0,64 [0,41; 1,00]	0,052	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	29 (53,7)	7,6 [3,1; 12,6]	52	25 (48,1)	7,1 [3,7; 8,3]	1,04 [0,59; 1,82]	0,894	0,382 (0,00 %)
1	96	39 (40,6)	7,8 [5,1; -]	96	37 (38,5)	6,1 [1,5; -]	0,75 [0,47; 1,19]	0,225	
Land									
Deutschland	10	6 (60,0)	0,7 [0,7; 5,6]	13	2 (15,4)	Not reached [0,7; -]	3,15 [0,32; 30,52]	0,323	0,261 (20,99 %)
Rest der Welt	141	62 (44,0)	7,8 [5,1; 12,6]	135	60 (44,4)	6,2 [3,5; 8,3]	0,84 [0,58; 1,21]	0,345	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	45 (42,1)	7,6 [5,1; 12,6]	105	46 (43,8)	6,1 [3,4; 8,3]	0,72 [0,47; 1,10]	0,126	0,033 (77,99 %)
Andere	44	23 (52,3)	3,6 [1,4; -]	43	16 (37,2)	6,5 [1,4; -]	1,72 [0,87; 3,40]	0,119	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	22 (28,6)	Not reached [9,7; -]	63	21 (33,3)	8,2 [3,4; -]	0,69 [0,36; 1,30]	0,249	0,495 (0,00 %)
≥65	74	23 (31,1)	Not reached [5,6; -]	85	29 (34,1)	8,2 [4,3; 16,1]	0,93 [0,52; 1,64]	0,793	
Geschlecht									
Weiblich	61	22 (36,1)	9,7 [3,5; -]	54	21 (38,9)	8,5 [3,5; 16,1]	1,11 [0,57; 2,17]	0,759	0,146 (52,80 %)
Männlich	90	23 (25,6)	Not reached [-; -]	94	29 (30,9)	8,2 [6,2; -]	0,58 [0,33; 1,02]	0,057	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	17 (31,5)	Not reached [5,6; -]	52	20 (38,5)	8,2 [3,6; -]	0,91 [0,47; 1,77]	0,779	0,467 (0,00 %)
1	96	28 (29,2)	11,8 [8,5; -]	96	30 (31,3)	8,2 [4,2; 14,1]	0,66 [0,38; 1,14]	0,135	
Land									
Deutschland	10	2 (20,0)	Not reached [1,4; -]	13	4 (30,8)	3,2 [0,7; -]	0,40 [0,03; 4,74]	0,469	0,590 (0,00 %)
Rest der Welt	141	43 (30,5)	Not reached [8,5; -]	135	46 (34,1)	8,2 [6,5; 14,1]	0,80 [0,52; 1,23]	0,312	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	30 (28,0)	Not reached [8,5; -]	105	35 (33,3)	8,2 [5,8; 12,2]	0,64 [0,38; 1,06]	0,085	0,180 (44,29 %)
Andere	44	15 (34,1)	Not reached [5,6; -]	43	15 (34,9)	14,1 [2,3; 16,1]	1,20 [0,56; 2,57]	0,646	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	6 (7,8)	Not reached [-; -]	63	5 (7,9)	Not reached [-; -]	0,83 [0,25; 2,77]	0,764	0,610 (0,00 %)
≥65	74	5 (6,8)	Not reached [-; -]	85	10 (11,8)	Not reached [-; -]	0,54 [0,18; 1,65]	0,282	
Geschlecht									
Weiblich	61	4 (6,6)	Not reached [-; -]	54	3 (5,6)	Not reached [-; -]	0,55 [0,09; 3,51]	0,530	0,922 (0,00 %)
Männlich	90	7 (7,8)	Not reached [-; -]	94	12 (12,8)	Not reached [-; -]	0,50 [0,20; 1,28]	0,147	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	4 (7,4)	Not reached [-; -]	52	4 (7,7)	Not reached [-; -]	0,92 [0,23; 3,69]	0,905	0,334 (0,00 %)
1	96	7 (7,3)	Not reached [-; -]	96	11 (11,5)	Not reached [7,6; -]	0,39 [0,14; 1,07]	0,069	
Land									
Deutschland	10	1 (10,0)	Not reached [0,7; -]	13	1 (7,7)	Not reached [0,7; -]	0,82 [0,04; 17,32]	0,897	0,823 (0,00 %)
Rest der Welt	141	10 (7,1)	Not reached [-; -]	135	14 (10,4)	Not reached [-; -]	0,57 [0,25; 1,29]	0,176	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	7 (6,5)	Not reached [-; -]	105	13 (12,4)	Not reached [-; -]	0,38 [0,15; 0,97]	0,042	0,097 (63,64 %)
Andere	44	4 (9,1)	Not reached [-; -]	43	2 (4,7)	Not reached [-; -]	1,97 [0,36; 10,81]	0,436	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	13 (16,9)	Not reached [-; -]	63	21 (33,3)	7,2 [3,7; -]	0,30 [0,15; 0,61]	< 0,001	0,828 (0,00 %)
≥65	74	11 (14,9)	Not reached [-; -]	85	25 (29,4)	9,7 [5,8; -]	0,34 [0,16; 0,72]	0,005	
Geschlecht									
Weiblich	61	15 (24,6)	Not reached [7,8; -]	54	22 (40,7)	7,4 [4,2; 11,8]	0,55 [0,28; 1,10]	0,090	0,090 (65,21 %)
Männlich	90	9 (10,0)	Not reached [-; -]	94	24 (25,5)	Not reached [6,5; -]	0,22 [0,10; 0,49]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	9 (16,7)	Not reached [-; -]	52	16 (30,8)	Not reached [5,8; -]	0,34 [0,14; 0,80]	0,013	0,901 (0,00 %)
1	96	15 (15,6)	Not reached [-; -]	96	30 (31,3)	7,4 [4,9; 11,8]	0,31 [0,16; 0,61]	< 0,001	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	5,6 [0,7; -]	13	4 (30,8)	3,7 [0,7; 7,2]	0,14 [0,01; 1,51]	0,106	0,541 (0,00 %)
Rest der Welt	141	20 (14,2)	Not reached [-; -]	135	42 (31,1)	9,7 [5,8; -]	0,30 [0,17; 0,52]	< 0,001	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	19 (17,8)	Not reached [-; -]	105	36 (34,3)	7,2 [4,9; -]	0,31 [0,17; 0,55]	< 0,001	0,996 (0,00 %)
Andere	44	5 (11,4)	Not reached [-; -]	43	10 (23,3)	Not reached [5,6; -]	0,31 [0,08; 1,13]	0,076	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Dysphagie

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	10 (13,0)	Not reached [-; -]	63	15 (23,8)	12,2 [7,2; -]	0,30 [0,13; 0,72]	0,007	0,262 (20,51 %)
≥65	74	13 (17,6)	Not reached [-; -]	85	24 (28,2)	Not reached [5,8; -]	0,57 [0,29; 1,14]	0,115	
Geschlecht									
Weiblich	61	9 (14,8)	Not reached [-; -]	54	13 (24,1)	12,2 [9,1; -]	0,53 [0,22; 1,33]	0,176	0,556 (0,00 %)
Männlich	90	14 (15,6)	Not reached [-; -]	94	26 (27,7)	9,6 [6,5; -]	0,38 [0,19; 0,75]	0,005	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	6 (11,1)	Not reached [-; -]	52	14 (26,9)	12,2 [7,2; -]	0,30 [0,11; 0,79]	0,015	0,384 (0,00 %)
1	96	17 (17,7)	Not reached [-; -]	96	25 (26,0)	Not reached [5,5; -]	0,50 [0,27; 0,93]	0,028	
Land									
Deutschland	10	3 (30,0)	9,6 [0,7; 9,6]	13	5 (38,5)	4,3 [0,7; 7,2]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
Rest der Welt	141	20 (14,2)	Not reached [-; -]	135	34 (25,2)	12,2 [9,1; -]	0,45 [0,26; 0,79]	0,005	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	18 (16,8)	Not reached [-; -]	105	31 (29,5)	12,2 [6,5; -]	0,42 [0,23; 0,76]	0,004	0,954 (0,00 %)
Andere	44	5 (11,4)	Not reached [-; -]	43	8 (18,6)	Not reached [9,1; -]	0,40 [0,11; 1,53]	0,183	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; n.a.: nicht anwendbar (Schätzung nicht möglich); KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	23 (29,9)	Not reached [7,8; -]	63	25 (39,7)	4,9 [3,6; -]	0,55 [0,31; 0,99]	0,046	0,778 (0,00 %)
≥65	74	21 (28,4)	13,8 [6,3; -]	85	38 (44,7)	5,6 [3,5; 8,0]	0,49 [0,28; 0,87]	0,014	
Geschlecht									
Weiblich	61	16 (26,2)	Not reached [5,8; -]	54	28 (51,9)	4,6 [2,3; 8,0]	0,48 [0,25; 0,94]	0,032	0,948 (0,00 %)
Männlich	90	28 (31,1)	13,8 [7,6; -]	94	35 (37,2)	5,7 [3,7; -]	0,50 [0,30; 0,84]	0,009	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	18 (33,3)	Not reached [6,3; -]	52	25 (48,1)	5,6 [3,5; -]	0,53 [0,28; 0,99]	0,046	0,809 (0,00 %)
1	96	26 (27,1)	13,8 [7,8; 13,8]	96	38 (39,6)	4,9 [3,5; 8,0]	0,48 [0,28; 0,81]	0,006	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	7,6 [0,7; -]	13	3 (23,1)	Not reached [0,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
Rest der Welt	141	40 (28,4)	13,8 [10,0; -]	135	60 (44,4)	4,9 [3,7; 7,4]	0,46 [0,31; 0,71]	< 0,001	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	29 (27,1)	13,8 [10,0; -]	105	45 (42,9)	5,7 [3,9; 7,4]	0,47 [0,29; 0,75]	0,002	0,663 (0,00 %)
Andere	44	15 (34,1)	8,3 [5,7; -]	43	18 (41,9)	3,9 [1,4; -]	0,57 [0,27; 1,19]	0,133	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; n.a.: nicht anwendbar (Schätzung nicht möglich); KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-LC13 Alopezie

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	8 (10,4)	Not reached [12,7; -]	63	32 (50,8)	2,6 [1,4; 5,5]	0,07 [0,03; 0,18]	< 0,001	0,829 (0,00 %)
≥65	74	6 (8,1)	Not reached [-; -]	85	41 (48,2)	3,7 [1,9; 5,7]	0,09 [0,03; 0,22]	< 0,001	
Geschlecht									
Weiblich	61	7 (11,5)	Not reached [-; -]	54	31 (57,4)	1,5 [1,4; 3,7]	0,16 [0,07; 0,37]	< 0,001	0,171 (46,53 %)
Männlich	90	7 (7,8)	Not reached [12,7; -]	94	42 (44,7)	4,2 [3,4; 5,8]	0,07 [0,03; 0,17]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	7 (13,0)	Not reached [-; -]	52	28 (53,8)	3,5 [1,4; 5,8]	0,13 [0,06; 0,30]	< 0,001	0,249 (24,66 %)
1	96	7 (7,3)	Not reached [12,7; -]	96	45 (46,9)	3,5 [1,9; 4,8]	0,06 [0,02; 0,16]	< 0,001	
Land									
Deutschland	10	2 (20,0)	9,7 [5,7; 9,7]	13	4 (30,8)	3,2 [0,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
Rest der Welt	141	12 (8,5)	Not reached [-; -]	135	69 (51,1)	3,5 [1,9; 4,6]	0,09 [0,05; 0,17]	< 0,001	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	9 (8,4)	Not reached [-; -]	105	50 (47,6)	3,4 [1,9; 5,8]	0,09 [0,04; 0,19]	< 0,001	0,755 (0,00 %)
Andere	44	5 (11,4)	Not reached [12,7; -]	43	23 (53,5)	3,5 [1,4; 4,8]	0,11 [0,04; 0,32]	< 0,001	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; n.a.: nicht anwendbar (Schätzung nicht möglich); KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lassen sich Belege auf eine quantitative Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch das Alter in der Symptomsubskala Verstopfung (Tabelle 4-53) und durch das Geschlecht in der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen (Tabelle 4-48) des EORTC QLQ-C30 feststellen. Eine qualitative Effektmodifikation des Behandlungseffektes ließ sich durch das Alter in der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 4-58) und durch das Geschlecht in den Symptomsubskalen Dyspnoe (Tabelle 4-56), Schmerzen (Brust) (Tabelle 4-57) und Schmerzen (andere) (Tabelle 4-59) des EORTC QLQ-LC13 feststellen. Durch die Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten lässt sich in der Symptomsubskala des EORTC QLQ-LC13 ein Beleg auf eine qualitative Modifikation feststellen (Tabelle 4-59). 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

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für die patientenrelevanten Endpunkte zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) und Land (Deutschland vs. Rest der Welt) sowie ergänzend die Subgruppe Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“-Kombinationstherapien vs. Andere) berichtet.

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand/LQ

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	24 (31,2)	Not reached [7,8; -]	63	25 (39,7)	3,7 [2,3; -]	0,49 [0,28; 0,88]	0,017	0,181 (44,18 %)
≥65	74	33 (44,6)	3,6 [1,4; -]	85	44 (51,8)	3,7 [1,6; 6,4]	0,82 [0,51; 1,32]	0,415	
Geschlecht									
Weiblich	61	18 (29,5)	Not reached [5,8; -]	54	23 (42,6)	6,4 [3,0; 12,7]	0,73 [0,37; 1,43]	0,353	0,658 (0,00 %)
Männlich	90	39 (43,3)	11,8 [3,4; -]	94	46 (48,9)	2,8 [1,8; 4,2]	0,60 [0,39; 0,94]	0,026	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	22 (40,7)	Not reached [1,4; -]	52	26 (50,0)	3,7 [1,4; -]	0,59 [0,33; 1,08]	0,087	0,795 (0,00 %)
1	96	35 (36,5)	11,8 [3,7; -]	96	43 (44,8)	3,9 [2,0; 6,4]	0,66 [0,41; 1,04]	0,074	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	0,7 [0,7; -]	13	7 (53,8)	3,0 [0,7; 10,1]	0,60 [0,12; 2,97]	0,536	0,920 (0,00 %)
Rest der Welt	141	53 (37,6)	11,8 [5,8; -]	135	62 (45,9)	3,9 [2,2; 6,4]	0,66 [0,45; 0,96]	0,029	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	45 (42,1)	7,8 [3,4; -]	105	52 (49,5)	3,0 [1,8; 4,2]	0,69 [0,46; 1,04]	0,079	0,669 (0,00 %)
Andere	44	12 (27,3)	Not reached [8,3; -]	43	17 (39,5)	5,6 [2,3; -]	0,57 [0,27; 1,23]	0,155	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

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

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	28 (36,4)	11,0 [7,6; -]	63	30 (47,6)	3,7 [1,8; 7,9]	0,50 [0,29; 0,85]	0,010	0,325 (0,00 %)
≥65	74	34 (45,9)	7,6 [2,2; -]	85	47 (55,3)	2,2 [1,4; 5,5]	0,71 [0,45; 1,11]	0,134	
Geschlecht									
Weiblich	61	23 (37,7)	7,6 [1,4; -]	54	25 (46,3)	3,5 [1,4; -]	0,80 [0,45; 1,45]	0,465	0,116 (59,42 %)
Männlich	90	39 (43,3)	9,7 [7,2; -]	94	52 (55,3)	3,5 [1,5; 4,5]	0,45 [0,29; 0,69]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	25 (46,3)	9,0 [3,4; -]	52	25 (48,1)	4,6 [3,4; -]	0,66 [0,37; 1,18]	0,161	0,491 (0,00 %)
1	96	37 (38,5)	9,7 [3,6; -]	96	52 (54,2)	2,2 [1,4; 3,9]	0,51 [0,33; 0,79]	0,002	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	7,6 [0,7; -]	13	6 (46,2)	1,7 [0,7; -]	0,60 [0,12; 2,97]	0,536	0,950 (0,00 %)
Rest der Welt	141	58 (41,1)	9,7 [6,7; -]	135	71 (52,6)	3,5 [1,6; 4,6]	0,57 [0,40; 0,82]	0,002	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	47 (43,9)	8,5 [3,5; -]	105	62 (59,0)	1,8 [1,4; 3,7]	0,48 [0,32; 0,71]	< 0,001	0,102 (62,52 %)
Andere	44	15 (34,1)	Not reached [7,2; -]	43	15 (34,9)	7,4 [3,9; -]	0,97 [0,46; 2,05]	0,934	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	27 (35,1)	Not reached [5,8; -]	63	25 (39,7)	6,2 [3,5; -]	0,65 [0,37; 1,14]	0,129	0,926 (0,00 %)
≥65	74	32 (43,2)	6,3 [2,2; -]	85	48 (56,5)	3,5 [1,4; 5,6]	0,67 [0,42; 1,06]	0,089	
Geschlecht									
Weiblich	61	21 (34,4)	Not reached [2,2; -]	54	23 (42,6)	6,4 [2,6; 10,7]	0,81 [0,44; 1,52]	0,520	0,260 (21,20 %)
Männlich	90	38 (42,2)	9,0 [5,6; -]	94	50 (53,2)	3,5 [1,4; 5,8]	0,53 [0,34; 0,81]	0,004	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	27 (50,0)	6,3 [1,4; -]	52	24 (46,2)	7,8 [3,5; 10,7]	0,86 [0,48; 1,51]	0,590	0,112 (60,47 %)
1	96	32 (33,3)	Not reached [5,6; -]	96	49 (51,0)	3,5 [1,4; 4,5]	0,47 [0,30; 0,75]	0,001	
Land									
Deutschland	10	5 (50,0)	1,7 [0,7; -]	13	6 (46,2)	2,6 [0,7; -]	0,30 [0,05; 1,98]	0,212	0,471 (0,00 %)
Rest der Welt	141	54 (38,3)	9,0 [5,8; -]	135	67 (49,6)	4,4 [2,4; 6,2]	0,61 [0,42; 0,88]	0,008	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	40 (37,4)	Not reached [3,5; -]	105	54 (51,4)	4,0 [1,9; 6,1]	0,56 [0,37; 0,85]	0,006	0,204 (38,02 %)
Andere	44	19 (43,2)	7,7 [3,5; -]	43	19 (44,2)	4,4 [1,4; -]	0,93 [0,48; 1,81]	0,829	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	15 (19,5)	Not reached [11,8; -]	63	16 (25,4)	13,0 [6,5; -]	0,50 [0,24; 1,04]	0,064	0,193 (41,11 %)
≥65	74	24 (32,4)	Not reached [5,7; -]	85	28 (32,9)	12,1 [5,5; -]	0,93 [0,53; 1,63]	0,791	
Geschlecht									
Weiblich	61	21 (34,4)	9,5 [5,7; -]	54	14 (25,9)	Not reached [10,7; -]	1,35 [0,66; 2,75]	0,413	0,015 (83,04 %)
Männlich	90	18 (20,0)	Not reached [-; -]	94	30 (31,9)	13,0 [6,2; -]	0,42 [0,23; 0,78]	0,006	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	16 (29,6)	Not reached [7,6; -]	52	14 (26,9)	Not reached [7,2; -]	0,81 [0,38; 1,71]	0,573	0,618 (0,00 %)
1	96	23 (24,0)	Not reached [9,5; -]	96	30 (31,3)	12,1 [4,6; -]	0,63 [0,36; 1,11]	0,111	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	5,7 [0,7; -]	13	4 (30,8)	7,2 [0,7; -]	0,49 [0,07; 3,63]	0,487	0,730 (0,00 %)
Rest der Welt	141	35 (24,8)	Not reached [11,8; -]	135	40 (29,6)	12,1 [7,1; -]	0,71 [0,44; 1,13]	0,145	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	28 (26,2)	Not reached [11,8; -]	105	35 (33,3)	10,7 [5,5; -]	0,60 [0,36; 1,00]	0,052	0,123 (57,87 %)
Andere	44	11 (25,0)	Not reached [8,3; -]	43	9 (20,9)	13,0 [12,1; -]	1,43 [0,54; 3,79]	0,472	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	31 (40,3)	14,0 [5,5; -]	63	21 (33,3)	6,8 [3,5; -]	0,87 [0,49; 1,56]	0,647	0,899 (0,00 %)
≥65	74	29 (39,2)	7,9 [3,5; -]	85	36 (42,4)	4,8 [2,4; -]	0,83 [0,50; 1,37]	0,470	
Geschlecht									
Weiblich	61	23 (37,7)	7,8 [3,5; -]	54	18 (33,3)	Not reached [3,4; -]	1,09 [0,57; 2,09]	0,798	0,352 (0,00 %)
Männlich	90	37 (41,1)	8,3 [3,7; -]	94	39 (41,5)	4,8 [2,8; -]	0,75 [0,47; 1,18]	0,212	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	26 (48,1)	7,9 [3,5; 15,4]	52	21 (40,4)	6,8 [3,5; -]	0,98 [0,54; 1,78]	0,939	0,591 (0,00 %)
1	96	34 (35,4)	Not reached [5,5; -]	96	36 (37,5)	5,1 [2,4; -]	0,79 [0,49; 1,28]	0,338	
Land									
Deutschland	10	3 (30,0)	Not reached [0,7; -]	13	2 (15,4)	Not reached [0,7; -]	0,53 [0,04; 7,52]	0,640	0,735 (0,00 %)
Rest der Welt	141	57 (40,4)	8,3 [5,5; -]	135	55 (40,7)	5,1 [3,5; -]	0,84 [0,58; 1,24]	0,384	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	42 (39,3)	15,4 [5,5; -]	105	45 (42,9)	4,6 [2,8; -]	0,71 [0,47; 1,10]	0,123	0,069 (69,76 %)
Andere	44	18 (40,9)	8,3 [2,2; 14,0]	43	12 (27,9)	Not reached [3,5; -]	1,62 [0,75; 3,51]	0,221	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	18 (23,4)	Not reached [9,7; -]	63	28 (44,4)	3,9 [1,8; 12,9]	0,36 [0,19; 0,67]	0,001	0,096 (63,85 %)
≥65	74	33 (44,6)	3,5 [1,4; -]	85	47 (55,3)	1,4 [0,9; 3,9]	0,70 [0,44; 1,11]	0,126	
Geschlecht									
Weiblich	61	19 (31,1)	9,7 [5,5; -]	54	30 (55,6)	2,6 [1,4; 3,9]	0,45 [0,24; 0,83]	0,011	0,781 (0,00 %)
Männlich	90	32 (35,6)	Not reached [3,5; -]	94	45 (47,9)	3,5 [0,9; 6,7]	0,50 [0,31; 0,79]	0,003	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	19 (35,2)	Not reached [1,4; -]	52	25 (48,1)	3,9 [1,4; -]	0,57 [0,31; 1,05]	0,072	0,458 (0,00 %)
1	96	32 (33,3)	Not reached [6,0; -]	96	50 (52,1)	1,7 [1,4; 3,9]	0,43 [0,27; 0,68]	< 0,001	
Land									
Deutschland	10	4 (40,0)	3,4 [0,7; -]	13	6 (46,2)	2,6 [0,7; 4,0]	0,34 [0,06; 2,03]	0,237	0,700 (0,00 %)
Rest der Welt	141	47 (33,3)	Not reached [9,2; -]	135	69 (51,1)	3,4 [1,4; 4,3]	0,49 [0,33; 0,71]	< 0,001	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^e									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	36 (33,6)	Not reached [7,6; -]	105	56 (53,3)	2,2 [1,4; 4,0]	0,42 [0,27; 0,64]	< 0,001	0,281 (13,85 %)
Andere	44	15 (34,1)	Not reached [1,4; -]	43	19 (44,2)	3,9 [1,4; -]	0,66 [0,32; 1,35]	0,256	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	29 (37,7)	9,7 [6,7; -]	63	34 (54,0)	3,0 [1,4; 3,9]	0,48 [0,29; 0,80]	0,005	0,172 (46,41 %)
≥65	74	28 (37,8)	Not reached [3,4; -]	85	40 (47,1)	5,6 [3,0; 7,1]	0,79 [0,48; 1,30]	0,349	
Geschlecht									
Weiblich	61	21 (34,4)	Not reached [1,4; -]	54	24 (44,4)	4,2 [1,8; 14,1]	0,90 [0,49; 1,65]	0,724	0,130 (56,27 %)
Männlich	90	36 (40,0)	8,3 [3,6; -]	94	50 (53,2)	3,5 [1,5; 5,6]	0,50 [0,32; 0,78]	0,002	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	27 (50,0)	5,1 [1,4; -]	52	31 (59,6)	3,7 [1,4; 6,2]	0,70 [0,41; 1,19]	0,185	0,282 (13,76 %)
1	96	30 (31,3)	Not reached [7,2; -]	96	43 (44,8)	4,0 [2,2; 6,5]	0,47 [0,29; 0,77]	0,002	
Land									
Deutschland	10	5 (50,0)	1,4 [0,7; -]	13	7 (53,8)	3,0 [0,7; 7,4]	0,24 [0,04; 1,27]	0,093	0,273 (16,80 %)
Rest der Welt	141	52 (36,9)	Not reached [6,3; -]	135	67 (49,6)	3,9 [2,2; 5,7]	0,62 [0,43; 0,90]	0,011	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^g									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	42 (39,3)	9,7 [3,5; -]	105	56 (53,3)	3,7 [1,4; 4,8]	0,61 [0,40; 0,92]	0,018	0,379 (0,00 %)
Andere	44	15 (34,1)	Not reached [3,7; -]	43	18 (41,9)	5,6 [2,3; 14,1]	0,89 [0,43; 1,83]	0,745	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	77	33 (42,9)	7,8 [1,4; -]	63	35 (55,6)	2,3 [1,4; 3,9]	0,55 [0,33; 0,90]	0,018	0,219 (33,82 %)
≥65	74	33 (44,6)	5,1 [1,4; -]	85	44 (51,8)	3,4 [1,4; 6,2]	0,84 [0,53; 1,35]	0,476	
Geschlecht									
Weiblich	61	24 (39,3)	9,7 [1,4; -]	54	27 (50,0)	2,3 [1,4; 12,2]	0,94 [0,53; 1,69]	0,843	0,213 (35,64 %)
Männlich	90	42 (46,7)	6,3 [1,5; -]	94	52 (55,3)	3,0 [1,4; 4,2]	0,60 [0,39; 0,91]	0,016	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	29 (53,7)	1,4 [0,8; -]	52	34 (65,4)	1,9 [1,4; 3,9]	0,72 [0,43; 1,22]	0,221	0,473 (0,00 %)
1	96	37 (38,5)	7,8 [3,5; -]	96	45 (46,9)	3,4 [1,4; 6,5]	0,56 [0,36; 0,88]	0,013	
Land									
Deutschland	10	5 (50,0)	0,7 [0,7; -]	13	7 (53,8)	0,8 [0,7; 4,0]	0,37 [0,09; 1,59]	0,183	0,431 (0,00 %)
Rest der Welt	141	61 (43,3)	7,2 [3,4; -]	135	72 (53,3)	3,4 [1,4; 4,8]	0,68 [0,48; 0,97]	0,033	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^e									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" Kombinations-therapien	107	50 (46,7)	3,6 [1,4; -]	105	61 (58,1)	1,9 [1,4; 3,7]	0,68 [0,46; 1,01]	0,055	0,477 (0,00 %)
Andere	44	16 (36,4)	Not reached [1,4; -]	43	18 (41,9)	5,6 [1,5; 14,1]	0,92 [0,45; 1,87]	0,813	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>f: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>g: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich ein Beleg auf eine qualitative Effektmodifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht in der Funktionskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 feststellen (Tabelle 4-69). Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) und Land (Deutschland vs. Rest der Welt) sowie ergänzend die Subgruppe Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“-Kombinationstherapien vs. Andere) berichtet. Die 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 Spezifische unerwünschte Ereignisse berichtet, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf einzelne unerwünschte Ereignisse übertragbar sind.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	77	73 (94,8)	1,1 [0,6; 2,1]	64	62 (96,9)	0,4 [0,3; 0,7]	0,78 [0,54; 1,11]	0,167	0,958 (0,00 %)
≥65	77	75 (97,4)	1,0 [0,6; 2,1]	86	83 (96,5)	0,6 [0,4; 1,0]	0,79 [0,57; 1,09]	0,150	
Geschlecht									
Weiblich	62	59 (95,2)	1,3 [0,6; 2,4]	55	52 (94,5)	0,4 [0,3; 0,9]	0,71 [0,48; 1,05]	0,084	0,685 (0,00 %)
Männlich	92	89 (96,7)	1,0 [0,6; 2,0]	95	93 (97,9)	0,6 [0,4; 1,0]	0,78 [0,57; 1,07]	0,129	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	53 (98,1)	2,1 [1,0; 3,0]	53	49 (92,5)	0,6 [0,3; 1,0]	0,69 [0,46; 1,05]	0,081	0,596 (0,00 %)
1	99	95 (96,0)	0,7 [0,6; 1,1]	97	96 (99,0)	0,6 [0,4; 0,9]	0,80 [0,59; 1,07]	0,134	
Land									
Deutschland	10	9 (90,0)	1,3 [0,1; 3,1]	13	13 (100,0)	0,6 [0,1; 1,1]	0,27 [0,07; 1,04]	0,057	0,126 (57,36 %)
Rest der Welt	144	139 (96,5)	1,1 [0,6; 1,9]	137	132 (96,4)	0,4 [0,4; 0,9]	0,79 [0,62; 1,01]	0,058	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^f									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" – Kombinations-therapien	109	104 (95,4)	1,0 [0,6; 1,9]	106	102 (96,2)	0,4 [0,4; 0,7]	0,78 [0,58; 1,03]	0,081	0,989 (0,00 %)
Andere	45	44 (97,8)	1,6 [0,6; 2,7]	44	43 (97,7)	0,6 [0,4; 1,1]	0,78 [0,49; 1,25]	0,303	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt lassen sich keine Belege für eine mögliche Effektmodifikation ableiten (Tabelle 4-74).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	77	32 (41,6)	Not reached [27,0; -]	64	24 (37,5)	Not reached [28,7; -]	1,06 [0,62; 1,81]	0,827	0,906 (0,00 %)
≥65	77	36 (46,8)	54,1 [14,3; -]	86	42 (48,8)	39,0 [15,4; -]	1,02 [0,64; 1,60]	0,941	
Geschlecht									
Weiblich	62	29 (46,8)	32,9 [16,3; -]	55	21 (38,2)	65,4 [39,0; -]	1,36 [0,76; 2,45]	0,303	0,183 (43,56 %)
Männlich	92	39 (42,4)	54,1 [27,1; -]	95	45 (47,4)	30,0 [15,9; -]	0,83 [0,54; 1,28]	0,397	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	22 (40,7)	Not reached [25,9; -]	53	15 (28,3)	Not reached [-; -]	1,44 [0,74; 2,80]	0,280	0,129 (56,60 %)
1	99	46 (46,5)	38,1 [22,7; -]	97	51 (52,6)	22,1 [9,1; -]	0,79 [0,52; 1,19]	0,254	
Land									
Deutschland	10	6 (60,0)	10,9 [0,6; -]	13	9 (69,2)	2,7 [1,1; -]	0,50 [0,13; 1,99]	0,328	0,302 (6,27 %)
Rest der Welt	144	62 (43,1)	54,1 [27,6; -]	137	57 (41,6)	65,4 [29,1; -]	1,07 [0,74; 1,53]	0,731	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^f									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" – Kombinations-therapien	109	47 (43,1)	54,1 [27,0; -]	106	49 (46,2)	Not reached [16,3; -]	0,87 [0,58; 1,30]	0,503	0,189 (42,15 %)
Andere	45	21 (46,7)	32,4 [14,3; -]	44	17 (38,6)	65,4 [23,7; -]	1,47 [0,76; 2,85]	0,258	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lassen sich keine Belege für eine mögliche Effektmodifikation ableiten (Tabelle 4-75).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	77	35 (45,5)	43,3 [21,3; -]	64	45 (70,3)	6,0 [4,1; 12,4]	0,44 [0,28; 0,70]	< 0,001	0,398 (0,00 %)
≥65	77	47 (61,0)	18,1 [11,7; 38,1]	86	64 (74,4)	5,9 [3,0; 8,3]	0,57 [0,38; 0,85]	0,005	
Geschlecht									
Weiblich	62	31 (50,0)	31,6 [14,9; -]	55	32 (58,2)	12,1 [3,1; -]	0,68 [0,41; 1,15]	0,150	0,086 (65,97 %)
Männlich	92	51 (55,4)	27,1 [15,1; 54,1]	95	77 (81,1)	5,7 [4,1; 6,4]	0,39 [0,27; 0,57]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	23 (42,6)	43,3 [24,0; -]	53	32 (60,4)	15,9 [5,9; -]	0,49 [0,28; 0,86]	0,013	0,862 (0,00 %)
1	99	59 (59,6)	18,1 [10,0; 38,1]	97	77 (79,4)	4,4 [3,0; 6,0]	0,46 [0,32; 0,65]	< 0,001	
Land									
Deutschland	10	5 (50,0)	18,1 [0,6; -]	13	11 (84,6)	1,1 [0,6; 4,1]	0,22 [0,04; 1,13]	0,069	0,323 (0,00 %)
Rest der Welt	144	77 (53,5)	27,6 [18,1; 54,1]	137	98 (71,5)	6,0 [4,7; 9,1]	0,51 [0,37; 0,70]	< 0,001	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^f									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" – Kombinationstherapien	109	56 (51,4)	32,9 [18,1; -]	106	75 (70,8)	6,0 [4,6; 9,1]	0,49 [0,34; 0,70]	< 0,001	0,960 (0,00 %)
Andere	45	26 (57,8)	24,0 [12,6; -]	44	34 (77,3)	4,7 [2,9; 9,1]	0,49 [0,29; 0,86]	0,012	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lassen sich keine Belege für eine mögliche Effektmodifikation ableiten (Tabelle 4-76).

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 024 ^a	Pembrolizumab			SOC			Pembrolizumab vs. SOC		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	77	5 (6,5)	Not reached [-; -]	64	10 (15,6)	Not reached [-; -]	0,35 [0,12; 1,05]	0,061	0,136 (55,00 %)
≥65	77	9 (11,7)	Not reached [-; -]	86	11 (12,8)	Not reached [-; -]	1,03 [0,42; 2,53]	0,941	
Geschlecht									
Weiblich	62	9 (14,5)	Not reached [-; -]	55	6 (10,9)	Not reached [-; -]	1,34 [0,45; 3,96]	0,596	0,036 (77,32 %)
Männlich	92	5 (5,4)	Not reached [-; -]	95	15 (15,8)	Not reached [-; -]	0,27 [0,10; 0,76]	0,012	
ECOG-Leistungsstatus									
0	54	6 (11,1)	Not reached [-; -]	53	8 (15,1)	Not reached [-; -]	0,71 [0,24; 2,04]	0,520	0,646 (0,00 %)
1	99	8 (8,1)	Not reached [-; -]	97	13 (13,4)	Not reached [-; -]	0,51 [0,21; 1,24]	0,136	
Land									
Deutschland	10	2 (20,0)	Not reached [1,6; -]	13	5 (38,5)	Not reached [1,9; -]	0,39 [0,07; 2,27]	0,292	0,580 (0,00 %)
Rest der Welt	144	12 (8,3)	Not reached [-; -]	137	16 (11,7)	Not reached [-; -]	0,66 [0,31; 1,41]	0,287	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten ^f									
Cisplatin + Carboplatin "Off-Label" – Kombinations-therapien	109	12 (11,0)	Not reached [-; -]	106	19 (17,9)	Not reached [-; -]	0,54 [0,26; 1,12]	0,096	0,532 (0,00 %)
Andere	45	2 (4,4)	Not reached [-; -]	44	2 (4,5)	Not reached [-; -]	1,05 [0,15; 7,47]	0,962	
<p>a: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel).</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Die "Off-Label" Therapie mit Carboplatin wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren oder zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profiles bekommen haben, werden für die begründete Off-Label Anwendung in Betracht gezogen.</p>									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard Of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich ein Beleg auf eine qualitative Effektmodifikation des

Behandlungseffekts durch das Geschlecht feststellen (Tabelle 4-77). Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.

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.

Die Nutzenbewertung einer Pembrolizumab-Monotherapie bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024. Die Studie KEYNOTE 024 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien und stellt damit eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT dar. Es ist die zulassungsbegründende Studie, die randomisiert, kontrolliert und methodisch hochwertig durchgeführt wurde. Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet, eine Zusammenfassung ist in Tabelle 4-78 dargestellt.

Tabelle 4-78: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben^f	154	44 (28,6)	Not reached [-; -]	151	64 (42,4)	Not reached [9,4; -]	0,60 [0,41; 0,89]	0,010
Krankheitssymptomatik^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	151	72 (47,7)	5,1 [1,4; 9,6]	148	84 (56,8)	2,4 [1,4; 3,5]	0,71 [0,51; 0,97]	0,033
Übelkeit und Erbrechen	151	37 (24,5)	15,9 [15,9; -]	148	62 (41,9)	5,6 [3,7; 7,2]	0,39 [0,25; 0,59]	<0,001
Schmerzen	151	68 (45,0)	7,6 [4,5; 10,7]	148	72 (48,6)	5,4 [3,7; 6,2]	0,72 [0,51; 1,01]	0,060
Dyspnoe	151	40 (26,5)	Not reached [9,9; -]	148	52 (35,1)	10,7 [4,6; -]	0,63 [0,42; 0,96]	0,031
Schlaflosigkeit	151	50 (33,1)	Not reached [8,3; -]	148	57 (38,5)	7,1 [4,2; -]	0,70 [0,48; 1,03]	0,072
Appetitverlust	151	41 (27,2)	Not reached [-; -]	148	58 (39,2)	6,5 [4,2; 10,7]	0,56 [0,37; 0,83]	0,005
Verstopfung	151	44 (29,1)	Not reached [8,3; -]	148	66 (44,6)	5,4 [3,5; 6,2]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Diarrhö	151	32 (21,2)	Not reached [12,5; -]	148	41 (27,7)	11,1 [7,1; -]	0,63 [0,40; 1,01]	0,054
Finanzielle Schwierigkeiten	151	33 (21,9)	Not reached [-; -]	148	42 (28,4)	Not reached [8,0; -]	0,59 [0,37; 0,94]	0,026

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

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	151	65 (43,0)	8,3 [2,4; -]	148	66 (44,6)	4,0 [2,4; 5,6]	0,88 [0,62; 1,24]	0,457
Schmerzen (Brust)	151	28 (18,5)	Not reached [-; -]	148	37 (25,0)	Not reached [7,7; -]	0,62 [0,38; 1,02]	0,059
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	47 (31,1)	11,8 [9,9; -]	148	36 (24,3)	9,1 [7,8; -]	1,11 [0,71; 1,72]	0,658
Schmerzen (andere)	151	68 (45,0)	7,6 [5,1; 10,7]	148	62 (41,9)	6,4 [3,5; 8,3]	0,90 [0,63; 1,28]	0,556
Husten	151	45 (29,8)	Not reached [9,7; -]	148	50 (33,8)	8,2 [6,2; 14,1]	0,75 [0,50; 1,14]	0,178
Hämoptoe	151	11 (7,3)	Not reached [-; -]	148	15 (10,1)	Not reached [-; -]	0,59 [0,27; 1,29]	0,189
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomsubskalen								
Mundschmerzen	151	24 (15,9)	Not reached [-; -]	148	46 (31,1)	7,4 [5,8; -]	0,33 [0,20; 0,54]	<0,001
Dysphagie	151	23 (15,2)	Not reached [-; -]	148	39 (26,4)	12,2 [9,1; -]	0,44 [0,26; 0,74]	0,002
Periphere Neuropathie	151	44 (29,1)	13,8 [8,3; -]	148	63 (42,6)	4,9 [3,7; 7,4]	0,49 [0,33; 0,73]	<0,001
Alopezie	151	14 (9,3)	Not reached [-; -]	148	73 (49,3)	3,5 [1,9; 4,6]	0,09 [0,05; 0,17]	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^f								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	151	57 (37,7)	11,8 [5,8; -]	148	69 (46,6)	3,7 [2,2; 5,6]	0,65 [0,45; 0,93]	0,017
Körperliche Funktion	151	62 (41,1)	9,0 [7,2; -]	148	77 (52,0)	3,5 [1,7; 4,4]	0,57 [0,41; 0,81]	0,001
Rollenfunktion	151	59 (39,1)	9,0 [5,6; -]	148	73 (49,3)	4,1 [2,4; 6,1]	0,62 [0,44; 0,88]	0,007
Emotionale Funktion	151	39 (25,8)	Not reached [11,8; -]	148	44 (29,7)	12,1 [7,1; -]	0,71 [0,45; 1,10]	0,120
Kognitive Funktion	151	60 (39,7)	8,3 [5,5; -]	148	57 (38,5)	5,5 [3,5; -]	0,85 [0,59; 1,23]	0,391
Soziale Funktion	151	51 (33,8)	Not reached [7,6; -]	148	75 (50,7)	2,6 [1,4; 4,2]	0,49 [0,34; 0,70]	<0,001
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	151	57 (37,7)	Not reached [5,1; -]	148	74 (50,0)	3,9 [2,2; 5,6]	0,62 [0,44; 0,89]	0,008
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	151	66 (43,7)	6,7 [2,4; -]	148	79 (53,4)	3,0 [1,4; 4,0]	0,69 [0,49; 0,96]	0,030
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	154	148 (96,1)	1,1 [0,7; 1,7]	150	145 (96,7)	0,6 [0,4; 0,9]	0,76 [0,60; 0,97]	0,025
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	154	68 (44,2)	54,1 [27,1; -]	150	66 (44,0)	65,4 [23,1; -]	1,00 [0,71; 1,41]	0,994
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ⁱ	154	82 (53,2)	27,1 [18,1; 44,4]	150	109 (72,7)	5,9 [4,4; 9,0]	0,49 [0,36; 0,66]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	154	14 (9,1)	Not reached [-; -]	150	21 (14,0)	Not reached [-; -]	0,60 [0,31; 1,19]	0,144

Studie: KEYNOTE 024 ^b	Pembrolizumab			SOC ^a			Pembrolizumab vs. SOC ^a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	28 (18,2)	Not reached [-; -]	150	100 (66,7)	6,4 [6,0; 10,3]	0,17 [0,11; 0,26]	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154	80 (51,9)	22,1 [13,3; 46,4]	150	107 (71,3)	3,1 [1,1; 5,3]	0,45 [0,34; 0,61]	< 0,001
Untersuchungen	154	62 (40,3)	54,1 [22,1; -]	150	72 (48,0)	24,0 [11,7; -]	0,70 [0,50; 0,99]	0,045
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	154	61 (39,6)	Not reached [26,0; -]	150	82 (54,7)	9,3 [6,0; 34,3]	0,56 [0,40; 0,78]	< 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	154	42 (27,3)	Not reached [54,1; -]	150	57 (38,0)	Not reached [30,7; -]	0,64 [0,43; 0,96]	0,030
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	154	70 (45,5)	36,1 [17,9; 51,9]	150	32 (21,3)	Not reached [-; -]	2,42 [1,59; 3,69]	< 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	2 (1,3)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	0,15 [0,03; 0,69]	0,015
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154	25 (16,2)	Not reached [-; -]	150	12 (8,0)	Not reached [-; -]	2,05 [1,03; 4,09]	0,042
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154	7 (4,5)	Not reached [-; -]	150	56 (37,3)	Not reached [19,4; -]	0,09 [0,04; 0,21]	< 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	154	45 (29,2)	Not reached [51,4; -]	150	7 (4,7)	Not reached [-; -]	6,91 [3,10; 15,38]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	154	17 (11,0)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	18,59 [2,47; 139,80]	0,005
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	154	15 (9,7)	Not reached [-; -]	150	1 (0,7)	Not reached [-; -]	15,41 [2,04; 116,70]	0,008
<p>a: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie wurde patientenindividuell im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 024 zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel.</p> <p>b: Datenschnitt: 09. Mai 2016</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT), mittlere Beobachtungsdauer: 9,4 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,3 Monate im SOC-Arm.</p> <p>g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>i: Mittlere Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 10,0 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,7 Monate im SOC-Arm.</p> <p>j: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>								

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; p=0,010). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) um 40 %. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erschöpfung: HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; p=0,033
- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; p<0,001
- Dyspnoe: HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; p=0,031
- Appetitverlust: HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; p=0,005
- Verstopfung: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Mundschmerzen: HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; p<0,001
- Dysphagie: HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; p=0,002
- Periphere Neuropathie: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001
- Alopezie: HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; p<0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017
- Körperliche Funktion: HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001
- Rollenfunktion: HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007
- Soziale Funktion: HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,69; 95 %-KI: [0,49; 0,96]; p=0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR=0,76; 95 %-KI: [0,60; 0,97]; p=0,025
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; p<0,001

Bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Gesamt: HR=0,17; 95 %-KI: [0,11; 0,26]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,15; 95 %-KI: [0,03; 0,69], p=0,015
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21], p<0,001
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamt: HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61], p<0,001

- Untersuchungen
 - Gesamt: HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99], p=0,045
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Gesamt: HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78], p<0,001
- Erkrankungen des Nervensystems
 - Gesamt: HR=0,64, 95 %-KI: [0,43; 0,96], p=0,030

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69], p<0,001) und bei den Spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09], p=0,042) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR=6,91; 95 %-KI [3,10; 15,38]; p<0,001), schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR=18,59; 95 %-KI [2,47; 139,80]; p=0,005) und schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=15,41; 95 %-KI [2,04; 116,70]: p=0,008).

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 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-80: 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 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
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 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-84: 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 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 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 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – 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.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 024 vorgenommen.

Das Ziel der Studie war es, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das Gesamtüberleben, die Objektive Ansprechrate, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem, PD-L1 exprimierendem (TPS \geq 50 %) NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen zu untersuchen. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe

Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2). Mit der KEYNOTE 024 kann eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab herangezogen werden. Zudem wird die Übertragbarkeit der Gesamtstudienenergebnisse durch das homogene Bild des Therapieeffekts von Pembrolizumab nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten platinbasierten Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Off-Label-Anwendung von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien gemäß AM-RL bestätigt.

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 024 der Evidenzstufe Ib (51). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Ebene der Endpunkte kann beim Gesamtüberleben aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign, die potentiell informative Zensierung und/oder das Fehlen von Werten, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 024 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

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):

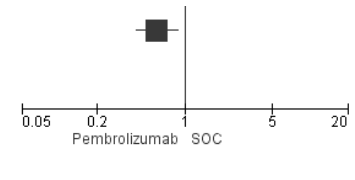
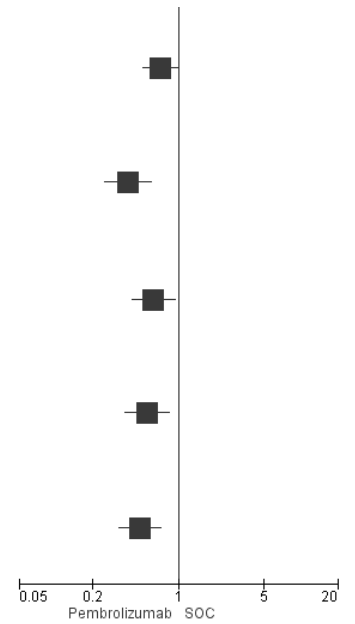
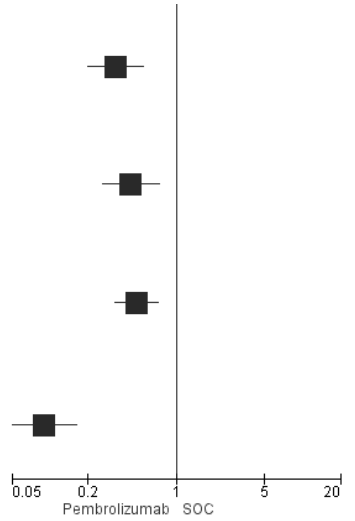
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

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

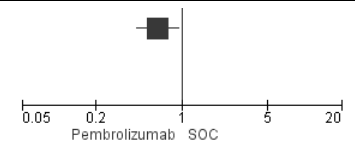
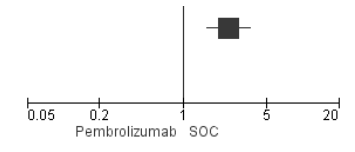
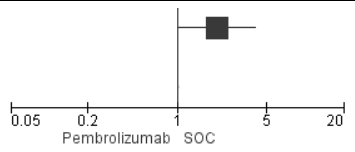
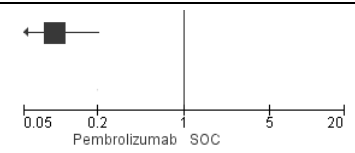
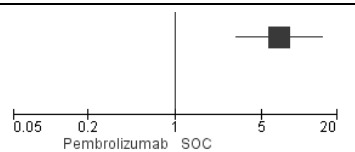
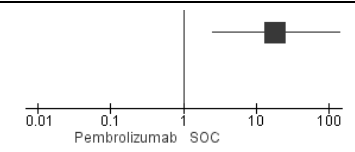
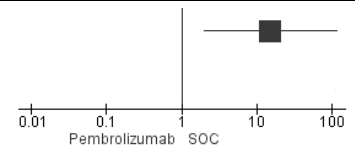
Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der Studie KEYNOTE 024 lässt sich wie in Tabelle 4-88 dargestellt das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4-88: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,60 [0,41; 0,89] p=0,010 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 69,9 % vs. 54,2 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Erschöpfung: Hazard Ratio 0,71 [0,51; 0,97] p=0,033 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio 0,39 [0,25; 0,59] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dyspnoe: Hazard Ratio 0,63 [0,42; 0,96] p=0,031 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Appetitverlust: Hazard Ratio 0,56 [0,37; 0,83] p=0,005 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Verstopfung: Hazard Ratio 0,49 [0,33; 0,73] p<0,001	Geringer – erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EORTC QLQ-LC13	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Mundschmerzen: Hazard Ratio 0,33 [0,20; 0,54] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dysphagie: Hazard Ratio 0,44 [0,26; 0,74] p=0,002 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Periphere Neuropathie: Hazard Ratio 0,49 [0,33; 0,73] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Alopezie: Hazard Ratio 0,09 [0,05; 0,17] p<0,001	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Hazard Ratio 0,65 [0,45; 0,93] p=0,017 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Körperliche Funktion: Hazard Ratio 0,57 [0,41; 0,81] p=0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Rollenfunktion: Hazard Ratio 0,62 [0,44; 0,88] p=0,007 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Soziale Funktion: Hazard Ratio 0,49 [0,34; 0,70] p<0,001	Beträchtlicher – erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte: Hazard Ratio 0,62 [0,44; 0,89] p=0,008	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Behandlungsdauer: 7,0 Monate vs. 6,4 Monate)				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,49 [0,36; 0,66] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 53,2 % vs. 72,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hazard Ratio 0,45 [0,34; 0,61] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 51,9 % vs. 71,3 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Untersuchungen	Hazard Ratio 0,70 [0,50; 0,99] p=0,045 Anteil der Patienten mit Ereignis: 40,3 % vs. 48,0 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hazard Ratio 0,56 [0,40; 0,78] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 39,6 % vs. 54,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber SOC ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,64 [0,43; 0,96] p=0,030 Anteil der Patienten mit Ereignis: 27,3 % vs. 38,0 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 2,42 [1,59; 3,69] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 45,5 % vs. 21,3 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hazard Ratio 2,05 [1,03; 4,09] p=0,042 Anteil der Patienten mit Ereignis: 25 % vs. 12,0 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hazard Ratio 0,09 [0,04; 0,21] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 4,5 % vs. 37,3 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Hazard Ratio 6,91 [3,10; 15,38] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 29,2 % vs. 4,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 18,59 [2,47; 139,80] p=0,005 Anteil der Patienten mit Ereignis: 11,0 % vs. 0,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 15,41 [2,04; 116,70] p=0,008 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,7 % vs. 0,7 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 wurde patientenindividuell im Kontrollarm (Standard of Care [SOC]) zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SOC: Standard of Care</p>				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen einer Pembrolizumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren ($TPS \geq 50\%$) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) (HR=0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; $p=0,010$). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung der Effektschätzer bestätigen den Effekt der primären Analyse. Eine Verringerung des Sterberisikos um 40 % trotz der Therapiewechsel aus dem SOC-Arm verdeutlicht die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten. Insgesamt ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen hinweg.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien verlängert werden und das Sterberisiko gesenkt werden (11).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien:

- Erschöpfung: HR=0,71; 95 %-KI: [0,51; 0,97]; $p=0,033$
- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,39; 95 %-KI: [0,25; 0,59]; $p<0,001$
- Dyspnoe: HR=0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,96]; $p=0,031$
- Appetitverlust: HR=0,56; 95 %-KI: [0,37; 0,83]; $p=0,005$
- Verstopfung: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; $p<0,001$

Bei den behandlungsbedingten Symptomen des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien:

- Mundschmerzen: HR=0,33; 95 %-KI: [0,20; 0,54]; p<0,001
- Dysphagie: HR=0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,74]; p=0,002
- Periphere Neuropathie: HR=0,49; 95 %-KI: [0,33; 0,73]; p<0,001
- Alopezie: HR=0,09; 95 %-KI: [0,05; 0,17]; p<0,001

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome spielen aus Patientensicht eine entscheidende Rolle bei der Behandlung von NSCLC (52). Die in den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 vom Patienten einzuschätzenden Symptome sind trotz der unbestrittenen Patientenrelevanz differenziert zu betrachten.

Folgende Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 werden von den betroffenen Patienten zwar als unangenehm und belastend wahrgenommen, sind aber aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten oder des vorübergehenden Auftretens als nicht schwerwiegende Symptome einzuordnen (53):

- Übelkeit und Erbrechen
- Appetitverlust
- Verstopfung
- Alopezie

Folgende Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 beschreiben patientenrelevante Symptome, die als schwerwiegend bzw. als schwere Beeinträchtigung einzuordnen sind:

Erschöpfung

Die tumorbedingte Fatigue zählt zu den häufigsten Symptomen und kann bei Krebspatienten besonders ausgeprägt sein. Der Erschöpfungszustand bessert sich selbst durch Ausschlafen oder körperliche Schonung nicht und lässt sich kaum behandeln (54, 55). Das Leben und der Alltag sind dadurch besonders eingeschränkt, daher wird die Fatigue von den Betroffenen als schwerwiegende Belastung angesehen (56, 57).

Dyspnoe

Bei Lungenkrebspatienten ist Dyspnoe das häufigste Symptom, in der palliativen Behandlungssituation ist die Mehrheit der Patienten betroffen (8). Die Atmung wird durch physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren beeinflusst (58). Je nach Schweregrad der Dyspnoe sind körperliche Aktivitäten und Lebensqualität stark eingeschränkt (59).

Mundschmerzen

Mundschmerzen (engl. „sore mouth“) im Sinne einer Mukositis stellen eine schwerwiegende/schwere Beeinträchtigung für den Patienten dar. Es handelt sich dabei um eine Schädigung der Mukosa im Mund- und Rachenbereich, die durch eine Tumorthherapie hervorgerufen wird und durch eine Atrophie des Plattenepithels, einer Schädigung von Gefäßen und Ulzerationen gekennzeichnet ist. Besonders in der ulzerativen Phase kommt es zu einer Vielzahl klinischer Konsequenzen wie Schmerzen, eingeschränkte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oder ein erhöhtes Infektionsrisiko. Eine Mukositis kann schmerzhaft und dadurch sehr belastend für die Patienten sein und führt in der Folge zu einer deutliche Einschränkung der Lebensqualität (60, 61).

Dysphagie

Beim Lungenkarzinom sind insbesondere entzündliche Schleimhautprozesse und stenosierende Prozesse durch Tumorkompression von außen für eine Fehlfunktion des Ösophagus und die entstehende Dysphagie verantwortlich (62). Neben den Schmerzen ist besonders die Nahrungsaufnahme stark beeinträchtigt. Dies kann zu einer raschen Gewichtsabnahme und damit einhergehender Komplikationen führen. Insgesamt wirkt sich Dysphagie negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und wird als prognostischer Faktor für die Mortalität diskutiert (63).

Periphere Neuropathie

Neuropathische Beschwerden treten im Zuge von Krebsbehandlungen auf und sind kaum behandelbar. Von den Gefühlsstörungen sind überwiegend Fußsohlen und Fingerspitzen betroffen, sie können sich aber bis zu Knöcheln und Handgelenken ausdehnen. Die Taubheit führt zu Schwierigkeiten bei feinmotorischen und alltäglichen Aktivitäten (64). Die EMA stuft periphere Polyneuropathien als schwere unerwünschte Ereignisse ein, das Auftreten im Rahmen von klinischen Studien unterliegt somit einer entsprechenden Meldepflicht (65).

Über einzelne Symptomskalen hinweg kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Abschwächung schwerwiegender bzw. eine bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung (11).

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,65; 95 %-KI: [0,45; 0,93]; p=0,017
- Körperliche Funktion: HR=0,57; 95 %-KI: [0,41; 0,81]; p=0,001
- Rollenfunktion: HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,007
- Soziale Funktion: HR=0,49; 95 %-KI: [0,34; 0,70]; p<0,001

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei EQ-5D VAS zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,89]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen bis großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine bedeutsame bis erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung (11).

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Unerwünschte Ereignisse

Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=0,49; 95 %-KI: [0,36; 0,66]; p<0,001).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR=0,45; 95 %-KI: [0,34; 0,61], p<0,001), Untersuchungen (HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,99], p=0,045), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR=0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,78], p<0,001) und Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,64, 95 %-KI: [0,43; 0,96], p=0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC). Dem steht in den Systemorganklassen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR=2,42; 95 %-KI: [1,59; 3,69], p<0,001) sowie bei den Spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR=2,05; 95 %-KI: [1,03; 4,09], p=0,042) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber.

Bei den Spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich in der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR=0,09; 95 %-KI: [0,04; 0,21], p<0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC).

Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien (SOC) bei Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR=6,91; 95 %-KI [3,10; 15,38]; p<0,001), Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR=18,59; 95 %-KI [2,47; 139,80]; p=0,005) und Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=15,41; 95 %-KI [2,04; 116,70]: p=0,008). Nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab klangen die meisten der Nebenwirkungen wieder ab (1, 2).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu SOC (53,2 % im Pembrolizumab-Arm, 72,7 % im SOC-Arm), die durch die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt werden. Insgesamt kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden (11).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer

Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten. Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vorliegt.

Im klinischen Alltag sind platinbasierte Kombinationschemotherapien, trotz vergleichsweise geringer Überlebenszeiten, der Therapiestandard in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem und metastasierendem NSCLC ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus. Hier besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard eine wirksamere und im Allgemeinen besser verträgliche Therapieoption darstellt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie KEYNOTE 024 herangezogen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Studienergebnisse aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung stehenden cisplatin- oder carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien im SOC-Arm entsprechen den Empfehlungen der Leitlinie und der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland.

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 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score	

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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)

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

¹⁴ 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.

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

¹⁶ 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 024

Studienbericht

- MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 024 (P024V01MK3475): A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).2016

Publikation

- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-33.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). 2016. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02142738>. Zugriff am: 13.01.2017.
- EU-CTR. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25. Zugriff am: 13.01.2017.
- ICTRP Search Portal. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - MK-3475 versus SOC in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic NSCLC. 2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000323-25-IE>. Zugriff am: 13.01.2017.

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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-125. MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 09.04.2014.
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 19.12.2014.
5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, Pembrolizumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 25.01.2017.
6. 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.
7. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version I.2017. 2016.
8. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 12.01.2017.
9. Masters GA, Johnson DH, Temin S. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;12(1):90-3.
10. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
11. 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: 13.01.2017.
12. 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.

13. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
14. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
15. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
16. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
17. 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.
18. 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.
19. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33(5):337-43.
20. 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.
21. Hjerbstad 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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. Zugriff am: 13.01.2017.

25. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
26. 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.
27. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
28. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Keytruda (Pembrolizumab) - EMEA/H/C/003820/II/0011.2016.
29. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2014;34(3):387-402.
30. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88.
31. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting For Non-Compliance In Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 1991;20(8):2609-31.
32. MAINTENANCE AND SUPPORT SERVICES ORGANIZATION (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide Version 19.0. 2016. URL: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_19_0_english.pdf. Zugriff am: 13.01.2017.
33. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Fachinformation CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
34. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use Vom 21. November 2006; BAnz. 2007, Nr. 57 (S. 3056). 2007. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-344/2006-11-21-AMR9-Carboplatin_BAnz.pdf. Zugriff am: 10.01.2017.
35. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.
36. ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). 2016. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02142738>. Zugriff am: 13.01.2017.
37. EU Clinical Trials Register. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic

- Non-Small Cell Lung Cancer. 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25. Zugriff am: 13.01.2017.
38. ICTRP Search Portal. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - MK-3475 versus SOC in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic NSCLC. 2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000323-25-IE>. Zugriff am: 13.01.2017.
39. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 024 (P024V01MK3475): A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2016.
40. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA® (Pemetrexed) 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
41. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 09.01.2017.
42. HEXAL AG. Fachinformation PACLITAXEL HEXAL® (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2014. URL: http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_353_ws_paclitaxel_med_paclitaxel-hexal.php?schnellinfos=true. Zugriff am: 09.01.2017.
43. MEDAC GMBH. Fachinformation CISPLATIN (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung medac. Stand: Januar 2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 09.01.2017.
44. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung cancer. 2016;92:35-40.
45. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. Cancer. 2003;98(4):779-88.
46. Rigas JR. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. The oncologist. 2004;9 Suppl 2:16-23.
47. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2002;346(2):92-8.
48. 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: 13.01.2017.
49. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
50. 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. Zugriff am: 13.01.2017.
51. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Verfahrensordnung. Stand Juli 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf. Zugriff am: 13.01.2017.
 52. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015;16(6):657-70.
 53. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Krebs: Belastende Symptome, Nebenwirkungen, Krankheitsfolgen. 2017 [13.01.2017]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/belastende-symptome-index.php>.
 54. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei starker Erschöpfung? 2016 [13.01.2017]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>.
 55. Portenoy RK. Cancer-related fatigue: An immense problem. *The oncologist*. 2000;5(5):350-2.
 56. Bridges JF, Mohamed AF, Finnen HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung cancer*. 2012;77(1):224-31.
 57. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(6):1273-9.
 58. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. *Journal of pain and symptom management*. 1998;16(4):212-9.
 59. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(1):1-9.
 60. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Entzündungen der Schleimhäute: Folge von Chemotherapie und Bestrahlung. 2010 [13.01.2017]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/haare-haut-zaehne/mund-und-zahnpflege.php>.
 61. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/054OL. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Supportiv_Langversion_1.0.pdf. Zugriff am: 13.01.2017.
 62. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician*. 2007;75(1):56-63.
 63. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, et al. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *British journal of cancer*. 2014;110(10):2427-33.
 64. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Neuropathie bei Krebspatienten - Beschwerden lindern. 2015 [13.01.2017]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/neuropathie/neuropathie-behandlung.php>.
 65. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list. 2016. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212100.pdf. Zugriff am: 13.01.2017.

66. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Supplement to: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2017	
Zeitsegment	1974 bis 2016 Dezember 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	47.585
2	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).mp.	91.424
3	nsclc.mp.	51.507
4	1 or 2 or 3	115.256
5	exp pembrolizumab/	2.473
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	2.637
7	(PD-1 or PD1).mp.	11.471
8	5 or 6 or 7	12.819
9	(random* or double-blind*).tw.	1.226.744
10	placebo*.mp.	396.704
11	9 or 10	1.419.841
12	4 and 8 and 11	266

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2017	
Zeitsegment	1946 bis 03. Januar 2017	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	45.484
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	65.087
3	1 or 2	65.087
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	712
5	(PD-1 or PD1).mp.	6.923
6	4 or 5	7.197
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.246.604
8	Placebo*.mp.	225.129
9	7 or 8	1.309.700
10	3 and 6 and 9	54

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	03.01.2017	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	2.205
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	5.703
3	1 or 2	5.703
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	62
5	(PD-1 or PD1).mp.	188
6	4 or 5	222
7	3 and 6	38

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.01.2017
Suchstrategie	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
Treffer	76

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.01.2017
Suchstrategie	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]
Treffer	138 Einträge zu 77 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.01.2017
Suchstrategie	(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)
Treffer	14

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	03.01.2017
Suchstrategie 1	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]
Treffer (1)	3
Suchstrategie 2	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]
Treffer (2)	4
Suchstrategie 3	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] ODER L01XC18 [Product name/code] UND Lung Cancer [Medical condition]
Treffer (3)	4
Treffer (1–3)^a	4
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 kein Volltext gesichtet, der ausgeschlossen wurde.

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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	A2, A3
2)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579	A2, A4, A6
3)	NCT01905657	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657	A1, A2
4)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070	A1, A2, A3, A6
5)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	A1, A2, A6, A7
6)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674	A2, A3, A7

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
7)	NCT02043665	Systemic Treatment Of Resistant Metastatic Disease Employing CVA21 and Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer and Bladder Cancer (STORM/KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	A2, A3, A4, A6
8)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636	A3, A6
9)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	A3, A4, A6, A7
10)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	A1, A2, A3, A6
11)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	A1, A2, A3, A6
12)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894	A7
13)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002	A1, A3, A4, A6, A7
14)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952	A1, A3, A6
15)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	A1, A2, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
16)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	A1, A2, A3, A4, A6, A7
17)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and MK-3475 in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	A2, A6
18)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	A1, A2, A4, A6, A7
19)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	A2, A3, A4, A6, A7
20)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381	A1, A2, A3, A6
21)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	A1, A2, A3, A4, A6, A7
22)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	A1, A2, A3, A6
23)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	A2, A3, A6
24)	NCT02444741	MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741	A2, A3, A7
25)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	A1, A3, A4

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
26)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	A1, A2, A3, A6
27)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	A2, A2, A3, A6
28)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	A1, A2, A3, A6, A7
29)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568	A1, A3, A7
30)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372	A1, A3
31)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184	A1, A2, A3, A4, A6
32)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	A1, A3, A7
33)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548	A1, A2, A3, A4, A6, A7
34)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	A1, A3
35)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598	A1, A2, A3, A4

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
36)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680	A2, A7
37)	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943	A3, A7
38)	NCT02587455	Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Lung. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587455	A1, A2, A3, A6
39)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615	A7
40)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	A1, A3, A6, A7
41)	NCT02608385	Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608385	A1, A2, A3, A6, A7
42)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398	A1, A2, A6, A7
43)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	A1, A3, A4
44)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With INCB039110 and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	A1, A2, A3, A6, A7

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
45)	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	A1, A3, A7
46)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	A1, A2, A3, A6, A7
47)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	A2, A3, A6, A7
48)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461	A3, A7
49)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820	A1, A3, A6
50)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	A3, A4, A6
51)	NCT02713529	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	A1, A2, A3, A6, A7
52)	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in NSCLC PS2 Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159	A3, A6
53)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250	A1, A2, A3, A6
54)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587	A1, A2, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
55)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	A2, A3, A6, A7
56)	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). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	A2, A7
57)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	A2, A3, A6
58)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	A1, A3, A6
59)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	A1, A2, A3, A6
60)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690	A1, A3, A6
61)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	A1, A2, A3, A6
62)	NCT02864394	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394	A1, A2, A3
63)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760	A1, A2, A3, A6, A7
64)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	A2, A3, A6, A7

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
65)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452	A2, A3
66)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624	A1, A3, A6
67)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	A1, A3, A6, A7
68)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758	A1, A3, A6
69)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	A1, A2, A3, A6, A7
70)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	A1, A2, A3, A4, A6
71)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	A1, A2, A3, A6, A7
72)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	A2, A3, A6
73)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Chemotherapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468	A1, A2, A3, A6
74)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	A1, A2, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
75)	NCT03006887	Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	A1, A2, A3, A6, A7
ICTRP WHO			
76)	EUCTR2012-004391-19-CZ	MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	A1, A2, A3
77)	EUCTR2014-001473-14-SE	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	A7
78)	EUCTR2014-003935-20-NL	Nivolumab in patients with progressive malignant pleural mesothelioma: NivoMes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003935-20	A1, A2, A3, A6, A7
79)	EUCTR2014-005118-49-NL	Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49	A1, A3
80)	EUCTR2014-005614-29-DE	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	A1, A2, A3, A7
81)	EUCTR2015-000575-27-IE	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27	A1, A3
82)	EUCTR2015-001123-22-DE	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	A1, A3
83)	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55	A1, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
84)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	A1, A2, A3, A6
85)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01840579	A2, A4, A6
86)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02007070	A1, A2, A3, A6
87)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009449	A1, A2, A6, A7
88)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039674	A2, A3, A7
89)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02079636	A3, A6
90)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02085070	A3, A4, A6, A7
91)	NCT02178722	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178722	A1, A2, A3, A6
92)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02318771	A2, A3, A7
93)	NCT02331251	Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02331251	A2, A3, A6, A7

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
94)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343952	A1, A3, A6
95)	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). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02346955	A1, A2, A3, A6
96)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02364609	A1, A2, A3, A4, A6, A7
97)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and MK-3475 in NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02382406	A2, A6
98)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393248	A1, A2, A4, A6, A7
99)	NCT02402920	Phase I Trial of MK-3475 and Concurrent Chemo/Radiation for the Elimination of Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02402920	A1, A2, A4
100)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02407171	A2, A3, A4, A6, A7
101)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02422381	A1, A2, A3, A6
102)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02432963	A1, A2, A3, A4, A6, A7
103)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437136	A1, A2, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
104)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02443324	A2, A3, A6
105)	NCT02444741	MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02444741	A2, A3, A7
106)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02448303	A1, A3, A4
107)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451930	A1, A2, A3, A6
108)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452424	A2, A2, A3, A6
109)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02475213	A1, A2, A3, A6, A7
110)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511184	A1, A2, A3, A4, A6
111)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02546986	A1, A3, A7
112)	NCT02551432	Pembrolizumab and Paclitaxel in Refractory Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551432	A1, A2, A3, A6, A7
113)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564380	A1, A3

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
114)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02574598	A1, A2, A3, A4
115)	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). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02578680	A2, A7
116)	NCT02580994	Pembrolizumab in Untreated Extensive SCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02580994	A1, A2, A7
117)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02581943	A3, A7
118)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02591615	A7
119)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02595866	A1, A3, A6, A7
120)	NCT02608385	Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608385	A1, A2, A3, A6, A7
121)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621398	A1, A2, A6, A7
122)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02638090	A1, A3, A4
123)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With INCB039110 and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02646748	A1, A2, A3, A6, A7

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
124)	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658097	A1, A3, A7
125)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02661100	A1, A2, A3, A6, A7
126)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681549	A2, A3, A6, A7
127)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02684461	A3, A7
128)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02705820	A1, A3, A6
129)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02710396	A3, A4, A6
130)	NCT02713529	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02713529	A1, A2, A3, A6, A7
131)	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in NSCLC PS2 Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02733159	A3, A6
132)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02733250	A1, A2, A3, A6
133)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758587	A1, A2, A3, A6
134)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02760225	A2, A3, A6, A7

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
135)	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). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02775435	A2, A7
136)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02818920	A1, A3, A6
137)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824965	A1, A2, A3, A6
138)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02835690	A1, A3, A6
139)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858869	A1, A2, A3, A6
140)	NCT02864394	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864394	A1, A2, A3
141)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879760	A1, A2, A3, A6, A7
142)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879994	A2, A3, A6, A7
143)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02909452	A2, A3
144)	NCT02934503	Study of Pembrolizumab and Chemotherapy With or Without Radiation in Small Cell Lung Cancer (SCLC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02934503	A1, A2
145)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938624	A1, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
146)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02949843	A1, A3, A6, A7
147)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02955758	A1, A3, A6
148)	NCT02963090	Pembrolizumab vs Topotecan in Patients With Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02963090	A1, A3
149)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02963610	A1, A2, A3, A4, A6
150)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 11.01.2017]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987998	A1, A2, A3, A6, A7
EU Clinical Trials Register			
151)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	A1, A2, A3
152)	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 Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	A7
153)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel or Pemetrexed versus Docetaxel or Pemetrexed Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	A1, A2, A3, A7
154)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49	A1, A3

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
155)	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 pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	A1, A2, A3, A7
156)	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27	A1, A3
157)	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 Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	A1, A3
158)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	A1, A3, A4, A6
159)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55	A1, A3, A6
160)	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 (KE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	A2, A7
161)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	A1, A2, A3, A6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
162)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Canc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	A2, A7
163)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	A2, A3, A6
PharmNet.Bund			
164)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
165)	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 - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3, A7
166)	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) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
167)	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).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2, A7
A1: Patientenpopulation; A2: Prüfintervention; A3: Vergleichsintervention; A4: Patientenrelevante Endpunkte; A5: Studiendauer; A6: Studientyp; A7: Publikationstyp			

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 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 024

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine positive PD-L1 Expression aufweisen (TPS\geq50 %) ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <p>Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird.</p> <p>Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore eine positive PD-L1 Expression aufweisen (TPS\geq50 %), sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit 2) Beurteilung des Gesamtüberlebens 3) Beurteilung der objektiven Ansprechrates, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird <p>Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer höheren objektiven Ansprechrates.</p> <p>Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore eine positive PD-L1 Expression aufweisen (TPS\geq50 %), sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach irRC (Immune-related Response Criteria) 2) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der darauf folgenden Therapie (PFS2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3) Objektive Ansprechrate nach irRC 4) Dauer des Ansprechens nach RECIST-Kriterien Version 1.1 5) Dauer des Ansprechens nach irRC 6) Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, EORTC QLQ-LC13) 7) Zusammenfassung und Vergleich der Anzahl und dem Verhältnis der Patienten pro Behandlungsarm, die eine Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilität über alle Domänen hinweg oder in einzelnen Domänen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfahren 8) Beschreibung der Patienten, die „keine“, „einige“ oder „drastische“ gesundheitliche Einschränkungen zu präspezifizierten Zeitpunkten mittels des EQ-5D Fragebogens berichten 9) Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Q-TWiST Methode) 10) Unterschiede in den patientenberichteten Endpunkten (PRO) zwischen progredienten Patienten und Patienten, ohne radiologischen Beleg für das Fortschreiten der Krebserkrankung 11) Beurteilung der Genomsignaturen, die das Ansprechen eines Patienten für eine Therapie mit Pembrolizumab voraussagen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, kontrollierte, offene, Phase-III Studie. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV, deren Tumore eine stark positive PD-L1 Expression (TPS \geq 50 %) und keine EGFR-Mutation und ALK-Translokation aufweisen, wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen • Patientenindividuell vor Randomisierung durch den Prüfarzt bestimmte platinbasierte Kombinationschemotherapie (Standard of Care [SOC]): <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) - Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) - Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen - Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen - Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed (Pemetrexed ist nur für die Anwendung bei nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Prüfarzt vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung individuell bestimmt: Patienten, die eine platinbasierte Therapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten haben, durften nicht mit der gleichen Chemotherapie im Kontrollarm behandelt werden, es sei denn, es lag eine bekannte Kontraindikation vor.</p> <p>Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden, eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkommitee erfahren haben und folgende Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten die Möglichkeit in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie induzierte unerwünschte Ereignisse (mit Ausnahme von Haarausfall) müssen sich zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 verbessert haben • Ausreichende Organfunktion gemäß der Laborparameter • Auftreten neuer oder fortschreitender Gehirnmetastasen • ECOG-Leistungsstatus 0-1 • Bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 • Keine anderen systemischen Krebstherapien als die des Kontrollarmes der Studie • Keine palliative Strahlentherapie von 30 Gy oder weniger innerhalb der ersten 7 Tage nach der ersten Dosis der Studienintervention
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 am 16. Oktober 2014</p> <p>Das Amendment implementiert die Rückmeldung verschiedener regulatorischer Behörden.</p> <p>Neben linguistischen Anmerkungen wurden folgende Punkte überarbeitet:</p> <p>Die maximale Behandlungszeit von Pembrolizumab wurde von 2 Jahren auf 35 Zyklen geändert. Ein zweiter Behandlungszyklus wurde auf ein Jahr begrenzt.</p> <p>Das Einschlusskriterium „Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1)“ wurde gelöscht, die Eignung eines Patienten basiert auf der Einschätzung des Studienzentrums. Bei den Einschlusskriterien wurde zudem eine Einschränkung auf mindestens zwei Wochen seit der letzten Bluttransfusion ergänzt, damit der wahre Hämoglobin-Wert des Patienten zu Studienbeginn erfasst werden kann. Daneben wurde eine Erklärung bezüglich der Schilddrüsenfunktion ergänzt.</p> <p>Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt überarbeitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine andere Prüfsubstanz erhalten • Folgender Hinweis wurde aufgenommen: Wenn Abstinenz die bevorzugte Form der Verhütung ist, wird dies akzeptiert • Meldungen bezüglich Schwangerschaften sollten bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tagen nach der letzten Chemotherapie gemacht werden • Patienten mit aktiver Tuberkulose werden ausgeschlossen <p>Amendment 02 am 07. November 2014</p> <p>Implementierung des Amendments 01 für Deutschland.</p> <p>Amendment 03 am 28. Januar 2016</p> <p>Globales Amendment zur Implementierung einer Interimanalyse bezüglich der Wirksamkeit. Dies führte zu einer Aktualisierung des SAP. Im Zuge dessen wurde ergänzt, dass das external Data Monitoring Committee (eDMC) den Therapiewechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Pembrolizumab-Arm</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Fortschreiten der Krebserkrankung empfehlen kann, wenn die Überlegenheit von Pembrolizumab beim Gesamtüberleben entweder bei der Interimanalyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) oder der finalen Analyse des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte.</p> <p>Amendment 04 am 12. Februar 2016 Gemäß den Anforderungen für Deutschland wurde die Durchführung eines Tuberkulose Tests beim Screening der Patienten aufgenommen.</p> <p>Amendment 05 am 24. März 2016 Implementierung des Amendments 03 für Deutschland.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und keine vorangegangene Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung 2) Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) 3) Alter ≥ 18 Jahre 4) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 5) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 6) Adäquate Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1,500$ /mCL - Blutplättchen: $\geq 100,000$ /mCL - Hämoglobin: ≥ 9 g/dL oder $\geq 5,6$ mmol/L (ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen) - Serumkreatinin: $\leq 1,5$ x ULN (Upper Limit of Normal) ODER berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl)_a ≥ 60 ml/min für Patienten mit Kreatininlevels $> 1,5$ x ULN - Gesamt-Bilirubin: \leqULN - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT): ≤ 1.5 x ULN, Alkaline Phosphatase ≤ 2.5 x ULN - Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ x ULN - Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)-Werte im Normbereich 7) Keine vorherige Tumorerkrankung mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelzellkarzinomen der Haut, oberflächlichen Blasenzellkarzinomen, Gebärmutterhalskrebs in situ oder Patienten, die nach einer vorsorglich kurativen Therapie innerhalb von 5 Jahren keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression aufweisen 8) Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen 9) Kein Vorliegen einer EGFR-aktivierenden Mutation oder einer ALK-Translokation 10) Der Tumor sollte gemäß immunhistologischer Untersuchung eine starke PD-L1 Expression aufweisen 11) Schwangerschaft bei Frauen muss ausgeschlossen werden (negativer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstest oder nicht gebärfähig)</p> <p>12) Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich zur zweifachen Empfängnisverhütung verpflichten</p> <p>13) Unterschriebene Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patienten, deren Tumor eine EGFR-aktivierende Mutation oder ALK-Translokation aufweist 2) Vorgegangene systemische Therapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV 3) Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb vier Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 4) Die PD-L1 Expression des Tumors lässt sich nicht bestimmen 5) Systemische Steroidtherapie innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder jegliche andere Form von Immunsuppressiva 6) Systemische oder lokale antineoplastische Therapie während der Studie 7) Vorgegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, biologische Therapie oder größere Operationen innerhalb von drei Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder Strahlentherapie innerhalb sechs Monate nach der ersten Dosis der Studienmedikation 8) Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 oder anti-CD137 Wirkstoff oder antiCTLA-4 Antikörper 9) Nicht vorbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis 10) Aktive Autoimmunerkrankung 11) Allogene Gewebe- oder Organtransplantation 12) Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis 13) Patienten, die ein Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum bekommen haben oder werden. 14) Aktive Infektionen. 15) Vorgeschichte mit dem HIV. 16) Aktive Virushepatitis B oder C. 17) Jeglicher Zustand, jegliche Therapie oder Laborabnormalität, der/die die Ergebnisse verzerren könnte. 18) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 19) Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 20) Schwangere oder stillende Frauen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	146 Zentren in 16 Ländern: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsarm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg IV alle drei Wochen <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. Die Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen; bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden.</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Patientenindividuell bestimmte platinbasierte Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) • Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) • Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen • Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen • Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed (Pemetrexed ist nur für die Anwendung bei nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) <p>Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden und durch eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkommitee erfahren haben bzw. die Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten zu jeder Zeit die Möglichkeit in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrare <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2) • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Krankheitskontrollrate • Ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels: Gesamtüberleben und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Zielkriterien: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS um gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik zu erheben (Woche 3, 6, 15 und 24) <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Unerwünschte Ereignisse gesamt 2) Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 3) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 4) Beginn des ersten unerwünschten Ereignisses CTCAE-Grad 3-5 5) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse 6) Therapieassoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 7) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 8) Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis 9) Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis 10) Todesfälle 11) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) 12) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) 13) Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es ergaben sich keine Änderungen der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 300 Patienten für die gesamte Studie.</p> <p>Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.</p> <p>Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen:</p> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 5,5 Monaten im Kontrollarm 2) Bei 175 Ereignissen und einem Hazard Ratio (HR) von 0,55 beträgt die Power ~98 % 3) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und mindestens 6 Monate Nachbeobachtungszeit 4) Dropout-Rate von 10 % in 12 Monaten <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Kontrollarm 2) Bei 170 Todesfällen und einem HR von 0,7 beträgt die Power ~60 %/57 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und 14-15 Monate Nachbeobachtungszeit
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimanalyse IA1: Analyse der Gesamtansprechrate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der randomisierten Patienten: 191 • Zeitpunkt der Analyse: nach ca 16 Monaten • Nachbeobachtung: ca. 6 Monate <p>Interimanalyse IA2: Analyse der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Ereignisse „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“: ca. 175 • Geschätzte Anzahl an Todesfällen: ca. 110 • Zeitpunkt der Analyse: nach ca 20 Monaten <p>Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit von Pembrolizumab vs. platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der IA2.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Patienten wurden zufällig dem Pembrolizumab-Arm oder dem Kontrollarm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die jeweilige Chemotherapie sowie deren Dosierung musste vor Randomisierung festgelegt werden.</p> <p>Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<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>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium:</u> <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation ITT- Population <p>Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ adjustiert nach geografischer Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: ITT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) - Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron`s tie Handling“ Methode, adjustiert nach geografischer Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. <p><u>Objektive Ansprechrates:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: ITT-Population - Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren geografische Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. <p><u>Explorative Wirksamkeitszielkriterium:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik (EORTC</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D): Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Die primäre Analyse aller Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem Mixed Effect Model unter der "Missing at Random" (MAR) Annahme. • 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. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: APaT-Population - Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) - Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) - Raucher (aktiver Raucher/Ex-Raucher vs. Nicht-Raucher) - Hirnmetastasen (Vorhanden vs. Nicht-vorhanden bei Baseline) - Art der patientenindividuell bestimmten platinbasierten Kombinationschemotherapie im Kontrollarm (Platinum/Pemetrexed vs. andere Platinum-Dublette) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <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"> - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch <p>Situation 2: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Situation 3: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod <p>Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≥ 2 verpasster Krankheitsbewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung mit und ohne Zensierung der Therapiewechslers - Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Ansatz zur Adjustierung der Therapiewechslers <p><u>Krankheitssymptomatik:</u></p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme <p>EORTC QLQ-LC13</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Ersetzen fehlender Werte unter Missing-not-at-Random Annahme <p>EQ-5D VAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte zu Woche 15, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 36 modifiziert nach (35, 66).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben nach Reck et. al (35, 66). <u>Pembrolizumab 200mg:</u> a) n = 154 b) n = 154 c) n = 154 <u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> a) n = 151 b) n = 150 c) n = 151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben nach Reck et. al (35, 66). <u>Pembrolizumab 200mg:</u> Studienabbruch (n=80) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=17) Krankheitsprogression (n=51) Tod (n=6) Entscheidung des Prüfarztes (n=1) Widerruf der Einwilligung (n=4) Komplettes Ansprechen (n=1) <u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> Studienabbruch (n=106) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=16) Krankheitsprogression (n=69) Tod (n=9) Entscheidung des Prüfarztes (n=7) Widerruf der Einwilligung (n=5) Maximale Zyklenzahl erreicht (n=29)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 05. September 2014 initiiert, die geplante Studiendauer war 36 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 09. Mai 2016 aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien beim Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2 beendet. Allen Patienten im Kontrollarm wurde der Wechsel zu Pembrolizumab nach Fortschreiten der Krebserkrankung angeboten.

a: nach CONSORT 2010.

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

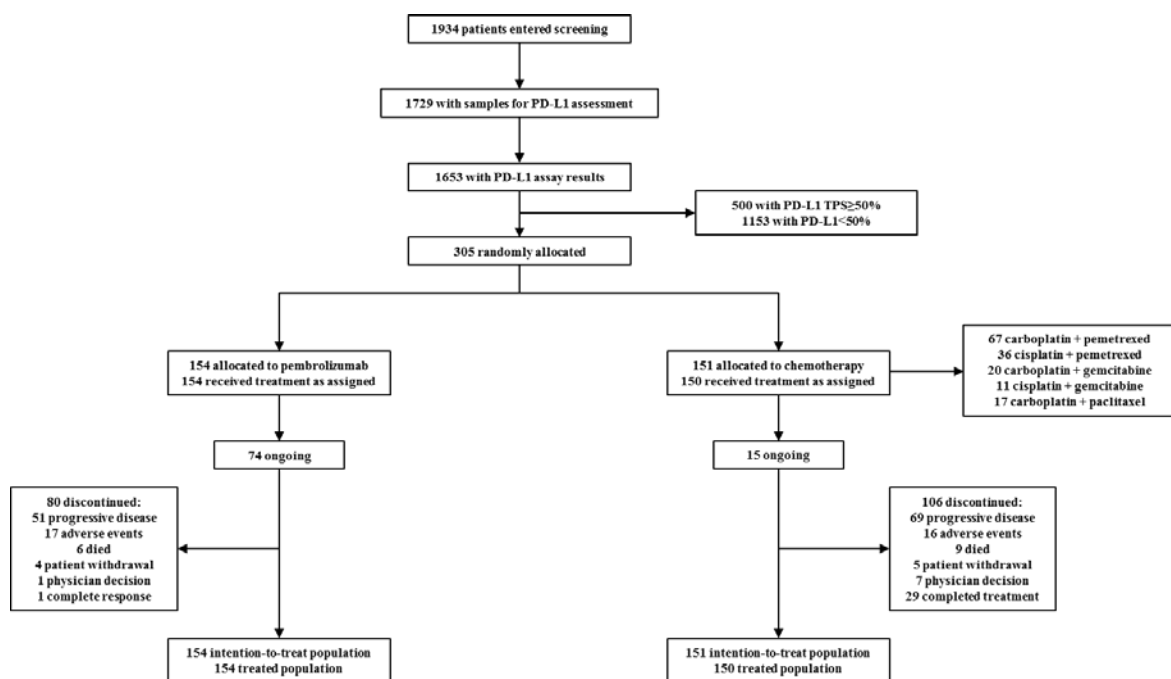


Abbildung 36: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 024 modifiziert nach Reck et. al. (35, 66)

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 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht und Studienprotokoll (39)	KEYNOTE 024

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 ein offenes Studiendesign. Durch die Möglichkeit des Therapiewechsels vom Kontroll- in den Pembrolizumab-Arm war keine Verblindung möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Durch die Möglichkeit des Therapiewechsels vom Kontroll- in den Pembrolizumab-Arm war keine Verblindung möglich.

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 Studie KEYNOTE 024 waren Patienten und behandelte Personen nicht verblindet. Durch die Anwendung geeigneter Analysemethodik wird dem Therapiewechsel der Patienten vom Kontroll- in den Pembrolizumab-Arm Rechnung getragen. Weitere das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert, es wurde 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, das es sich bei den 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:

Die Möglichkeit des Therapiewechsels vom Kontrollarm in den Pembrolizumab-Arm führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben 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, das es sich bei den 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 der Fragebögen zu Woche 15 lag unter 70 % (EORTC QLQ-C30: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 62,2 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 10,0 Prozentpunkte; EORTC QLQ-LC13: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 61,5 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 10,7 Prozentpunkte) und es liegt eine potentiell informative Zensierung vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den 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 der Fragebögen zu Woche 15 liegt unter 70 % (EORTC QLQ-C30: 72,2 % im Pembrolizumab-Arm und 62,2 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 10 %; EQ-5D VAS: 71,5 % im Pembrolizumab-Arm und 62,2 % im SOC-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 9,3 %) und es liegt eine potentiell informative Zensierung vor.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den 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 haben. In der Studie KEYNOTE 024 weicht die APaT-Population im Pembrolizumab-Arm nicht von der ITT-Population ab, im Kontrollarm liegt der Unterschied bei einem Patienten (ITT-Population: 151, APaT-Population: 150). Diese Abweichung vom ITT Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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:

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. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab verzerren.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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:
