

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (Imfinzi®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Lokal fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom (NSCLC)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
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	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
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.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
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.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	81
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Fernmetastasen – RCT	89
4.3.1.3.1.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie – RCT	92
4.3.1.3.1.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT.....	97

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	130
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	141
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	193
4.3.1.3.2.1	Mortalität - RCT	206
4.3.1.3.2.2	Morbidität: Fernmetastasen – RCT	206
4.3.1.3.2.3	Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie - RCT	207
4.3.1.3.2.4	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT	207
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT	213
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	216
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	240
4.3.2	Weitere Unterlagen	247
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	247
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	247
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	247
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	248
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	248
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	250
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	251
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	251
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	251
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	252
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	254
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	254
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	255
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	255
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	256
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	256
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	259
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	272
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	272
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	272
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	272
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	273
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	273
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	274

4.7 Referenzliste.....	275
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	281
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	286
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	290
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	292
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	348
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	367
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	384

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Durvalumab gegenüber BSC.....	24
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Mortalität.....	81
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-15: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-16: Ergebnisse für objektive Ansprechraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Fernmetastasen.....	89
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fernmetastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Fernmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie	93

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-23: Krankheitsbezogene antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation.....	96
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatik und Gesundheitszustand	97
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik und Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-26: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L (FAS).....	102
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-28: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	130
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-30: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-31: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	141
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-35: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC (alle) und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-36: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC (alle) und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC (alle) und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-41: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-42: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für Gesamtüberleben der PACIFIC-Studie (PD-L1-Population)	197
Tabelle 4-43: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse der PACIFIC-Studie (PD-L1-Population)	198
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Fernmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	206
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	208
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	211
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	214
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	217
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	219
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	221
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	229
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)	233

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)....	238
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	248
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	249
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	249
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	250
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	252
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	252
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4-63: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Durvalumab gegenüber BSC.....	262
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	272
Tabelle 4-65 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 02. August 2018	283
Tabelle 4-66 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R) 1946 bis heute: 02. August 2018	284
Tabelle 4-67 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 02. August 2018	285
Tabelle 4-68 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-69 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PACIFIC	348
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PACIFIC	368

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Flussdiagramm der systematischen bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population).....	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population).....	87
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Fernmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population).....	92
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population).....	95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	109
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	110
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	111
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	112
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population).....	113
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population).....	114
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population).....	115
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	116
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	117

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	118
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	119
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	120
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	121
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	122
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Hämoptyse des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	123
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	124
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	125
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	126
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Haarausfall des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	127
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 7 Punkte, PD-L1-Population)	128
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	129
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	135

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	136
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population).....	137
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	138
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	139
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	140
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population).....	148
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population).....	148
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population).....	149
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	149
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population).....	150
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	155
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population).....	156
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	156
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population).....	157
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	157
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	158

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Fernmetastasen nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population).....	207
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Hämoptyse nach Alter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	209
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)	210
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 7 Punkte, PD-L1-Population)	212
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	213
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	215
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)	216
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	218
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	220
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	224
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	225
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Schwindelgefühl nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	225
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	226
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Untersuchungen nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	226
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	227
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Pruritus nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	228
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	231

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	231
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	232
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (Kategorie) nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	235
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (PT) nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	235
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für Pruritus (PT) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	236
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Ausschlag (Kategorie) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	237
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für Pneumonitis (Kategorie) nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	239
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für Pneumonitis (PT) nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)	240
Abbildung 70: Patientenfluss der PACIFIC-Studie (Gesamtpopulation)	366

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APF12/APF18	Anteil lebender Patienten ohne Progression 12/18 Monate nach Randomisierung (Proportion of Patients Alive and Progression-free at 12/18 Months From Randomization)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BSC	Best-Supportive-Care
CHMP	Komitee für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CI/KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CL	Clearance
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DoR	Dauer des Ansprechens
ECOG PS	European Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L/EQ5D	EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
i.v.	Intravenös
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Inzidenzdichte
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	Immune-related response criteria
irRECIST	Immune-related response criteria based on RECIST 1.1
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDI4736	Durvalumab

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
N	Anzahl Patienten mit Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NR	Nicht berichtet bzw. nicht erreicht (Not Reported/Not Reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PDx	Pharmakodynamik
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod (Time from Randomization to Second Progression)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred Term
Q2W	Alle zwei Wochen
QLQ-C30/QC30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-LC13/LC13	Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)

Abkürzung	Bedeutung
QTc	QT-Intervall, korrigiert für die Herzfrequenz (QT interval corrected for heart rate)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Time to First Subsequent Therapy or Death)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTDM	Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetasen (Time to Death or Distant Metastasis)
UE/AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

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

Durvalumab (Imfinzi®) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab in der oben aufgeführten Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Datenquellen

Die Identifizierung der herangezogenen Studie erfolgte durch unternehmenseigene Informationsquellen sowie durch Recherchen in medizinischen Datenbanken. Es wurde

sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Weltgesundheitsorganisation (WHO)-International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP), European Union (EU)-Clinical Trials Register (CTR) und PharmNet.Bund.

Es werden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PACIFIC herangezogen (D4191C00001). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der PACIFIC-Studie ausgewertet, da sich das Anwendungsgebiet auf Patienten beschränkt, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. Diese Teilpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als PD-L1-Population bezeichnet. Die in diesem Dossier dargestellten Daten beruhen auf dem aktuellen Datenschnitt (22.03.2018).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügten und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Durvalumab und der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens relevante PD-L1-Population der PACIFIC-Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage. Sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht.

Für die im Dossier dargestellte PD-L1-Population der PACIFIC-Studie wurde gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Ein für die Ergebnisse eines Endpunkts als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung, sondern diente zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

Jeder der in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurde als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der beschriebenen Operationalisierung gegenübergestellt und verglichen. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum

Ereignis inklusive 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) in % mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität finden sich neben der Ereigniszeitanalyse in Ergänzung in Anhang 4-G die Verbesserungsraten und die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM). Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer die Hazard Ratio (HR) inklusive KI und p-Wert dargestellt. Für unerwünschte Ereignisse wurden primär Ereigniszeitanalysen herangezogen. Neben den Ereigniszeitanalysen wurden ergänzend für beide Behandlungsarme Inzidenzdichten (ID) sowie das Inzidenzdichteverhältnis (IDV) inklusive 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Aus Gründen der Vollständigkeit wurden für unerwünschte Ereignisse ergänzend auch Häufigkeitsauswertungen mittels OR, RR und ARR – inklusive 95%-KI und p-Wert – präsentiert.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) bzw. nach Kategorie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments primär in Anhang 4-G abgelegt.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenziell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Interaktionen mit einem p-Wert $<0,05$ wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die Nutzenbewertung herangezogene PACIFIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Durch die in der PACIFIC-Studie verabreichte Begleitmedikation wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC adäquat abgebildet. Die Ableitung des Zusatznutzens von Durvalumab beruht gemäß zugelassener Indikation auf den Ergebnissen der PD-L1-Population und erfolgte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Die Demographie und andere Charakteristika waren zwischen den Patienten im Durvalumab- und im BSC-Arm insgesamt ausgewogen. Das mittlere Alter lag im Durvalumab-Arm bei 63,0 Jahren und im BSC-Arm bei 63,1 Jahren, in beiden Behandlungsarmen waren ca. zwei Drittel der Patienten männlich (Durvalumab: 67,9% versus Placebo 71,4%). Zudem war der überwiegende Teil der Patienten in beiden Behandlungsarmen weiß (Durvalumab: 68,9% versus BSC 65,9%). Knapp die Hälfte der Patienten sowohl im Durvalumab-Arm (49,5%) als

auch im BSC-Arm (49,5%) hatten einen guten Gesundheitszustand (WHO-Performance Status 0). Gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stadieneinteilung wiesen 55,7% der Patienten im Durvalumab-Arm Stadium IIIA auf und 42,0% der Patienten Stadium IIIB. Im BSC-Arm wiesen 52,7% der Patienten Stadium IIIA und 46,2% der Patienten Stadium IIIB auf.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage aktueller klinischer Evidenz basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten, Gesamtüberleben, Fernmetastasen, Zeit bis zur Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Die Analysen zum progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrates wurden ergänzend präsentiert (siehe Tabelle 4-1).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab vor.

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab mit einer HR von 0,54 im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35;0,81]; $p=0,0034$). Der positive Effekt von Durvalumab zeigte sich bereits frühzeitig. So waren 12 Monate nach Randomisierung 86,5% der Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab am Leben im Vergleich zu nur 74,7% unter BSC. Die Nachhaltigkeit des Effekts auf das Gesamtüberleben zeigte sich bei Betrachtung des Anteils lebender Patienten nach 24 Monaten. Dieser lag unter einer Therapie mit Durvalumab mit 72,8% klinisch relevant höher im Vergleich zu 53,6% unter BSC. Ein solch nachhaltiger Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben konnte bislang in Studien innerhalb der vorliegenden Indikation nicht gezeigt werden.

Ergänzende Analysen: Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates

Die Behandlung mit Durvalumab führte zu einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Durvalumab um das Vierfache verlängert. So erreichten mit Durvalumab behandelte Patienten ein progressionsfreies Überleben von 23,9 Monaten im Vergleich zu 5,6 Monaten unter BSC. Durch diesen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Effekt ist das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter Durvalumab um 56% verringert (HR [95% KI]: 0,44 [0,31;0,63]; $p<0,0001$).

Für die objektive Ansprechrates lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab vor.

Die Chance für ein Tumoransprechen war somit im Durvalumab-Arm mehr als doppelt so hoch wie im BSC-Arm (OR [95% KI]: 2,46 [1,32;4,85]; $p=0,0042$). Insgesamt erreichten

32,5% der Patienten im Durvalumab-Arm ein objektives Ansprechen, im BSC-Arm waren es lediglich 16,5%.

Morbidität

Fernmetastasen

Die Behandlung mit Durvalumab führte zu einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen.

Das Risiko Fernmetastasen zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 60% reduziert (HR [95% KI]: 0,40 [0,26;0,61]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod wurde unter Durvalumab noch nicht erreicht, während sie unter BSC 17,1 Monate betrug.

Zudem zeigte sich unter der Durvalumab-Behandlung eine niedrigere Inzidenz neuer Metastasen. Während unter Durvalumab 18,4% der Patienten neue Metastasen (gemäß Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee [BICR]) aufwiesen, waren es unter BSC mit 36,3% nahezu doppelt so viele Patienten. Hirnmetastasen fanden sich unter der Durvalumab-Therapie bei lediglich 4,7% der Patienten im Vergleich zu 12,1% unter BSC. Auch in Bezug auf Knochenmetastasen zeigte sich, dass der Anteil an Patienten unter Durvalumab mit 0,9% deutlich niedriger lag als unter BSC-Therapie mit 4,4%.

Zeit bis zur Folgetherapie

Für die Zeit bis zur Folgetherapie lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab vor.

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod wurde unter Durvalumab um knapp 16 Monate hinausgezögert (25,8 Monate unter Durvalumab, 10,0 Monate unter BSC). Das Risiko, eine Folgetherapie zu benötigen, war im Beobachtungszeitraum im Durvalumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm statistisch signifikant um 49% reduziert (HR [95% KI]: 0,51 [0,36;0,73]; $p = 0,0002$).

Symptomatik und Gesundheitszustand

Die Symptomatik und der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der validierten und in der Onkologie etablierten Fragebögen EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (30-item Core Quality of Life Questionnaire) und EORTC QLQ-LC13 (Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13), sowie der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index) ermittelt. Mit Rücklaufquoten von über 80% bis einschließlich Woche 48 wurde die Symptomatik über alle drei Fragebögen aussagekräftig und bewertungsrelevant berichtet.

Für alle drei Fragebogen war die überwiegende Mehrzahl der für die Erkrankung relevanten Symptome zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers konnte Durvalumab statistisch signifikant die Zeit bis zu einer

klinisch relevanten Verschlechterung hinauszögern (EORTC QLQ-LC13, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, HR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,93]; $p=0,015$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Rücklaufquote war in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis einschließlich Behandlungswoche 48 über 80%.

Für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen zeigten sich im Studienverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Um der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der längeren Behandlungsdauer unter Durvalumab Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Für den Großteil der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC. Dies galt für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 (Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse) und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen.

Die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95% KI]: 2,93 [1,26;8,54]; $p=0,0102$). Bei Betrachtung der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT zeigte sich in nur einem Fall ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 5,62 [1,13;101,77]; $p=0,0321$).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC. Ebenfalls lagen keine signifikanten Unterschiede der folgenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse vor: Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4. Es traten keine unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen, und somit auch keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen, auf.

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (HR [95%-KI]: 1,82 [1,29;2,62]; $p<0,0005$) sowie der Zeit bis zum Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (HR [95% KI]: 6,48 [2,67;21,36]; $p<0,0001$).

Der Großteil der immunvermittelten Ereignisse war in beiden Armen von milder bis mäßiger Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2), lediglich 12 Patienten (5,6%) im Durvalumab-Arm und ein Patient (1,1%) im BSC-Arm berichteten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen vom CTCAE Grad 3 oder 4. Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab (HR [95% KI]: 4,86 [1,45;30,21]; $p=0,0071$). Insgesamt war jedoch auch für diese Gruppe der Großteil der Nebenwirkungen von milder bis mäßiger Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2).

Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, die mit einer Häufigkeit von >10% am zahlreichsten auftraten und die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab zeigten, waren die Kategorie Dermatitis (HR [95%-KI]: 3,22 [1,49;8,42]; $p=0,0019$), der PT Pruritus (HR [95-KI]: 3,74 [1,50;12,49]; $p=0,0030$), die Kategorie Hyperthyroidismus (HR [95-KI]: 5,39 [1,61;33,47]; $p=0,0036$), die Kategorie Hypothyreose (HR [95-KI]: 3,87 [1,37;16,14]; $p=0,0076$) und der PT Hypothyreose (HR [95-KI]: 10,48 [2,23;186,92]; $p=0,0007$).

Die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von >10% am häufigsten auftreten und die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab zeigten, waren die Kategorie Hypothyreose und der dazugehörige PT (OR [95%-KI]: 22,33 [1,34;371,72]; $p=0,0304$ bzw. 22,33 [1,34;371,72]; 0,0304).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Resultate zum Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der Vergleichstherapie BSC quantifizierend und unter Berücksichtigung der jeweiligen Wahrscheinlichkeit zusammen.

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Durvalumab gegenüber BSC

PACIFIC-Studie	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Endpunkt bzw. Mess- instrument	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	
Mortalität						
Gesamtüberleben						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	70/212 (33,0)	NR	45/91 (49,5)	29,1	HR: 0,54 [0,35;0,81]; 0,0034	
Progressionsfreies Überleben (BICR)						
PD-L1- Population	99/212 (46,7)	23,9	66/91 (72,5)	5,6	HR: 0,44 [0,31;0,63]; <0,0001	
Objektive Ansprechrate (BICR)						
PD-L1- Population	64/197 (32,5)	-	14/85 (16,5)	-	OR: 2,46 [1,32;4,85]; 0,0042	
Morbidität						
Fernmetastasen						
Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	66/212 (31,1)	NR	52/91 (57,1)	17,1	HR: 0,40 [0,26;0,61]; <0,0001	
Zeit bis zur Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	108/212 (50,9)	25,8	63/91 (69,2)	10,0	HR: 0,51 [0,36;0,73]; 0,0002	
Symptomatik und Gesundheitszustand						
EORTC QLQ-C30 ^a – Zeit bis zur Verschlechterung						Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Fatigue						
PD-L1- Population	127/206 (61,7)	3,7	61/88 (69,3)	3,8	HR: 0,82 [0,60;1,12]; 0,204	
Übelkeit und Erbrechen						
PD-L1- Population	81/212 (38,2)	NR	36/89 (40,4)	20,6	HR: 0,86 [0,58;1,29]; 0,450	
Schmerzen						
PD-L1- Population	136/211 (64,5)	5,5	57/88 (64,8)	4,8	HR: 0,86 [0,63;1,19]; 0,340	
Dyspnoe						
PD-L1- Population	122/204 (59,8)	5,6	54/87 (62,1)	4,2	HR: 0,89 [0,64;1,24]; 0,471	

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Schlaflosigkeit						
PD-L1-Population	117/203 (57,6)	9,2	49/89 (55,1)	9,2	HR: 0,95 [0,68;1,35]; 0,782	
Appetitverlust						
PD-L1-Population	97/201 (48,3)	14,0	33/88 (37,5)	33,4	HR: 1,24 [0,83;1,89]; 0,313	
Verstopfung						
PD-L1-Population	82/206 (39,8)	30,2	40/88 (45,5)	16,8	HR: 0,77 [0,53;1,15]; 0,184	
Diarrhö						
PD-L1-Population	88/212 (41,5)	22,0	41/89 (46,1)	16,5	HR: 0,84 [0,58;1,24]; 0,371	
Finanzielle Schwierigkeiten						
PD-L1-Population	67/195 (34,4)	NR	34/88 (38,6)	20,6	HR: 0,77 [0,51;1,18]; 0,211	
EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung						
Dyspnoe						
PD-L1-Population	156/208 (75,0)	2,0	60/89 (67,4)	3,7	HR: 1,15 [0,85;1,57]; 0,371	
Schmerzen in der Brust						
PD-L1-Population	95/206 (46,1)	17,2	42/89 (47,2)	7,4	HR: 0,88 [0,61;1,28]; 0,487	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter						
PD-L1-Population	110/209 (52,6)	10,3	42/89 (47,2)	9,3	HR: 0,96 [0,67;1,39]; 0,831	
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers						
PD-L1-Population	106/206 (51,5)	9,2	58/88 (65,9)	5,6	HR: 0,67 [0,48;0,93]; 0,015	
Husten						
PD-L1-Population	118/199 (59,3)	5,6	55/83 (66,3)	5,5	HR: 0,94 [0,68;1,33]; 0,693	
Hämoptyse						
PD-L1-Population	49/210 (23,3)	NR	25/90 (27,8)	NR	HR: 0,70 [0,43;1,16]; 0,147	
Wunder Mund						
PD-L1-Population	85/207 (41,1)	22,2	30/90 (33,3)	27,7	HR: 1,14 [0,76;1,78]; 0,545	

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Dysphagie						
PD-L1-Population	59/201 (29,4)	NR	26/84 (31,0)	29,6	HR: 0,85 [0,54;1,38]; 0,489	
Periphere Neuropathie						
PD-L1-Population	110/207 (53,1)	9,2	47/89 (52,8)	7,9	HR: 0,99 [0,71;1,42]; 0,980	
Haarausfall						
PD-L1-Population	49/185 (26,5)	NR	27/82 (32,9)	29,6	HR: 0,73 [0,46;1,19]; 0,202	
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur Verschlechterung						
PD-L1-Population; MID 7 Punkte	118/212 (55,7)	9,1	49/90 (54,4)	6,1	HR: 0,98 [0,70;1,38]; 0,854	
PD-L1-Population; MID 10 Punkte	115/212 (54,2)	9,2	47/90 (52,2)	6,1	HR: 1,01 [0,72;1,44]; 0,996	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						Kein Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 ^a – Zeit bis zur Verschlechterung						
Globaler Gesundheitsstatus						
PD-L1-Population	118/210 (56,2)	9,2	43/89 (48,3)	10,9	HR: 1,16 [0,82;1,67]; 0,420	
Physische Funktion						
PD-L1-Population	111/212 (52,4)	10,9	44/89 (49,4)	9,2	HR: 1,05 [0,74;1,51]; 0,784	
Rollenfunktion						
PD-L1-Population	124/206 (60,2)	5,6	53/88 (60,2)	7,4	HR: 0,96 [0,69;1,34]; 0,794	
Kognitive Funktion						
PD-L1-Population	120/212 (56,6)	7,3	48/89 (53,9)	9,3	HR: 1,04 [0,74;1,47]; 0,861	
Emotionale Funktion						
PD-L1-Population	94/210 (44,8)	17,1	46/89 (51,7)	9,5	HR: 0,72 [0,50;1,05]; 0,079	
Soziale Funktion						
PD-L1-Population	102/209 (48,8)	11,1	45/89 (50,6)	9,2	HR: 0,99 [0,69;1,43]; 0,947	

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum ersten Auftreten						
Unerwünschte Ereignisse						Kein Zusatznutzen
PD-L1-Population	205/213 (96,2)	0,5	83/90 (92,2)	0,7	HR: 1,27 [0,98;1,64]; 0,0664	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
PD-L1-Population	64/213 (30,0)	NR	18/90 (20,0)	NR	HR: 1,52 [0,92;2,65]; 0,1009	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
PD-L1-Population	36/213 (16,9)	NR	5/90 (5,6)	NR	HR: 2,93 [1,26;8,54]; 0,0102	
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1-Population	72/213 (33,8)	NR	21/90 (23,3)	NR	HR: 1,46 [0,92;2,44]; 0,1124	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
PD-L1-Population	8/213 (3,8)	NR	4/90 (4,4)	NR	HR: 0,76 [0,24;2,83]; 0,6537	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
PD-L1-Population	146/213 (68,5)	2,8	39/90 (43,3)	14,3	HR: 1,82 [1,29;2,62]; 0,0005	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse						
PD-L1-Population	58/213 (27,2)	NR	4/90 (4,4)	NR	HR: 6,48 [2,67;21,36]; <0,0001	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
PD-L1-Population	12/213 (5,6)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,90 [0,96;89,23]; 0,0564	
Untergruppe: immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
PD-L1-Population	11/213 (5,2)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,52 [0,88;82,52]; 0,0759	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1-Population	25/213 (11,7)	NR	2/90 (2,2)	NR	HR: 4,86 [1,45;30,21]; 0,0071	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1-Population	12/213 (5,6)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,72 [0,93;85,98]; 0,0639	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen						
PD-L1-Population	0/213 (0,0)	-	0/90 (0,0)	-	-	

PACIFIC-Studie	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Endpunkt bzw. Mess- instrument	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
PD-L1-Population	0/213 (0,0)	-	0/90 (0,0)	-	-	
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee; BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]						

Mit der PACIFIC-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Durvalumab bei Patienten der Zielpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikante und patientenrelevante Vorteile bietet (siehe Tabelle 4-1).

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung das herausragende Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patienten. Daher stellt der deutliche Überlebensvorteil von Durvalumab eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung dar.

Durvalumab bedient somit erstmals den dringenden therapeutischen Bedarf nach einer wirkungsvollen, lebensverlängernden Therapie für Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III, die nach einer Radiochemotherapie nicht weiter fortgeschritten sind. Für Durvalumab liegt somit im Vergleich zu BSC in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Ergänzende Analysen: Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates

Durvalumab zeigte eine effektive Kontrolle der Tumorlast sowie eine Verzögerung des Tumorwachstums, wodurch die Patienten länger in einem Krankheitsstadium mit Therapien mit kurativer Intention verbleiben. Aufgrund des erwähnten hohen Progressionsrisikos der Patienten dieser Zielpopulation sowie der mit der Progression verbundenen schlechten Prognose sind die erreichten Therapieeffekte von immenser Bedeutung für den Patienten.

Morbidität

Fernmetastasen

Aufgrund der durch eine Metastasierung verschlechterten Prognose stellt das Hinauszögern bzw. das Vermeiden von Fernmetastasen einen deutlichen Therapienutzen für den Patienten dar. Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird insbesondere durch die Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen im Durvalumab-Arm unterstrichen. Insbesondere eine zerebrale Metastasierung mit starker neurologischer Beeinträchtigung ist in der Regel mit einer verkürzten Überlebenszeit und mit schwerwiegenden Symptomen verbunden. Hirnmetastasen können im Vergleich zu anderen Metastasierungslokalisationen zudem den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Aus den Ergebnissen dieses Endpunkts und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Reduktion des Risikos speziell in Bezug auf die Entwicklung von Hirnmetastasen ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zeit bis zur Folgetherapie

Der Großteil der Patienten, die nach Absetzen der Studienmedikation eine anschließende antineoplastische Therapie erhielten, wurde mit zytotoxischen Chemotherapien behandelt, welche teils mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Patienten assoziiert sind. Neben dem Aspekt der physischen Belastung der Patienten, steht der Aspekt der psychischen Auswirkung der Einleitung einer Folgetherapie.

Aufgrund der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod um 16 Monate, ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Durvalumab im Vergleich zu BSC.

Symptomatik und Gesundheitszustand

Symptome wie Schmerzen sind oft Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitszustands und können die individuelle Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen. Die Symptommfreiheit bzw. die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung bereits bestehender Symptome hat hierbei eine besondere Bedeutung, auch vor dem Hintergrund des hier vorliegenden Vergleichs einer aktiven Behandlung mit beobachtendem Abwarten/BSC im Anschluss an eine vorherige Behandlung. Jede spürbare Verschlechterung von Symptomen geht mit der Sorge einer substantiellen Verschlechterung der Grunderkrankung und einer damit verbundenen möglicherweise kürzeren Lebenszeit einher.

In der Symptomatik konnte, neben ansonsten vergleichbaren Ergebnissen zwischen beiden Armen, eine deutliche Abschwächung eines schwerwiegenden Symptoms gezeigt werden. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Symptomatik ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der vorliegenden Therapiesituation ist das primäre Therapieziel eine Verlängerung des Überlebens verbunden mit einer möglichst langen rezidiv- und symptomfreien Zeit sowie

dem Erhalt der Lebensqualität. Dieses Therapieziel wurde durch Durvalumab in der PACIFIC-Studie erreicht, indem bei einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens die Lebensqualität auf dem Ausgangsniveau stabil gehalten werden konnte.

Der Stellenwert der hinsichtlich der Mortalität und Morbidität erreichten Vorteile wird durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiter unterstrichen. Es ist bemerkenswert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten unter der wirksamen Durvalumab-Behandlung keine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zu den Patienten aufweist, die keinerlei aktive Tumorbehandlung und folglich keine daraus resultierenden Beeinträchtigungen erfahren haben. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird dennoch **kein Zusatznutzen** von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der PACIFIC-Studie wurde die aktive Substanz Durvalumab gegen eine rein symptomorientierte BSC-Behandlung verglichen. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten als bei Einnahme eines inaktiven Komparators. Zudem war in der PACIFIC-Studie die mediane Behandlungsdauer mit der aktiven Substanz deutlich länger als mit dem inaktiven Komparator (Durvalumab-Arm: 50,3 Wochen; BSC-Arm: 33,0 Wochen). Die Zeit für die Beobachtung von potenziellen Nebenwirkungen für Durvalumab war im Median um 17,3 Wochen länger. Trotz Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, war der Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse von milder bzw. mäßiger Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2). Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse, insbesondere bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, zeigten sich überwiegend die typischen und gut handhabbaren Nebenwirkungen einer immunmodulatorischen Therapie. In diesem Zusammenhang hält auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zusätzliche Risikominimierende Maßnahmen für nicht erforderlich.

Bei den Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab im Vergleich zum inaktiven Komparator BSC. Dies gilt für einen Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse und für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, nicht jedoch für jegliche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen. Der Stellenwert der beobachteten unerwünschten Ereignisse relativiert sich angesichts fehlender Gruppenunterschiede hinsichtlich des patientenberichteten globalen Gesundheitszustands und insbesondere auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Herabstufung des in den anderen Endpunkten gezeigten Zusatznutzens wäre somit nicht sachgerecht. Daher wird für Sicherheit und Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden bzw. **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

BSC, im Einklang mit § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), aufgrund

- einer bisher nicht erreichten, erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- eines deutlichen Hinauszögerns der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Fernmetastasen und des verzögerten Einsatzes belastender Folgetherapien,
- einer Erhaltung des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verzögerung einer Verschlechterung des Krankheitssymptoms „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“

ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab. Dieser Zusatznutzen gilt für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den laut AM-NutzenV § 2 Abs. 3 und 4, patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PACIFIC herangezogen (D4191C00001). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation der PACIFIC-Studie ausgewertet, da sich das Anwendungsgebiet auf Patienten beschränkt, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. Diese Teilpopulation wird im Folgenden als PD-L1-Population bezeichnet.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Als BSC wird laut G-BA eine Therapie beschrieben, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,

unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Diese Patienten erhalten somit laut G-BA nur unterstützende Maßnahmen [2]. Die in der PACIFIC-Studie erlaubte Begleitmedikation beinhaltet Arzneimittel, die für eine angemessene prophylaktische Betreuung und als unterstützende Behandlung für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig sind [3]. Dementsprechend wird durch die in der PACIFIC-Studie gegebene Begleitmedikation die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nach Maßgabe des Arztes adäquat abgebildet. Mit der PACIFIC-Studie steht für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab somit eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung.

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 relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium^a		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	E1	Patienten unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder IV) Krankheitsprogression nach platinbasierter Radiochemotherapie Keine platinbasierte Radiochemotherapie als Vorbehandlung Patienten ohne PD-L1-Expression $\geq 1\%$	A1
Intervention	Durvalumab-Monotherapie: 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als i.v. Infusion	E2	Abweichende Formulierungen oder Dosierungen von Durvalumab Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A2
Vergleichstherapie	BSC (Bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität)	E3	Abweichende Behandlung	A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4

	Einschlusskriterium^a		Ausschlusskriterium	
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (case control studies) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (case reports) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	E7	Reviews; Nachrichtenartikel; Meeting-Abstracts oder –Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7

a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss

BSC: Best-Supportive-Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; i.v.: Intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Für die systematische bibliografische Literaturrecherche wurden Daten aus den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) berücksichtigt. Der Zugang erfolgte über die Plattform OVID. Für die Suche in jeder der Datenbanken wurde eine individuell auf die Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie angewendet, getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp. Die Einschränkung nach Studientyp erfolgte für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE über den Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität. Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C aufgeführt.

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.

Für die systematische Studienregistersuche wurden die im Folgenden genannten Studienregister herangezogen:

- ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- EU- CTR (www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de)
- Suchportal der WHO-ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine auf die Suchoberfläche individuell adaptierte Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Durch die verwendeten Suchstrategien wurden keine allgemeinen Einschränkungen vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die ausgeschlossenen Registereinträge sind im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen beziehungsweise Einträge wurden anhand des Abstracts beziehungsweise des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst.

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 in diesem Dossier vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend

(auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht, dem Studienprotokoll sowie dem statistischen Analyseplan (SAP).

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den Angaben der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Somit wurden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ lag vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ wurde in der Bewertung des Ergebnisses für den Endpunkt berücksichtigt. In diesem Fall wurden gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

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 Fragestellung relevanten Studie wurde extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Darstellung der RCT erfolgte dabei gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da mit der PACIFIC-Studie eine direkt vergleichende RCT vorlag.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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.

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung basierte auf den Daten der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie PACIFIC.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Population der PACIFIC-Studie herangezogen:

Demografie

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppe [<50 Jahre, ≥ 50 - <65 Jahre, ≥ 65 - <75 Jahre, ≥ 75 Jahre])
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, andere, fehlend)
- Ethnische Abstammung (hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, fehlend)
- Gewicht (in kg)
- Raucherstatus (Nichtraucher, Raucher [ehemaliger Raucher, aktiver Raucher])

Krankheitscharakteristika

- WHO Performance Status⁴ (0: Normale Aktivität, 1: Eingeschränkte Aktivität, 2: Bettlägerig $\leq 50\%$ der Zeit, 3: Bettlägerig $>50\%$ der Zeit, 4: 100% Bettlägerig, Fehlend)
- Primäre Tumorlokalisation (Lunge)
- Histologie (plattenepithelial, nicht-plattenepithelial)
- AJCC Stadieneinteilung (Stadium IA, Stadium IB, Stadium IIA, Stadium IIB, Stadium IIIA, Stadium IIIB, Stadium IV)

⁴ Entspricht dem European Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

- Bestes Ansprechen auf vorhergehende Therapie (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, Progression, nicht auswertbar, nicht zutreffend)
- Klassifikation der Erkrankung (metastasiert, lokal fortgeschritten, fehlend)
- Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) (negativ, positiv, unbekannt)
- Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (<25%, ≥25%, unbekannt)

Angaben zu vorhergehender Radiotherapie und Chemotherapie

- Radiotherapie (definitive Radiotherapie)
- Gesamtdosis Radiotherapie (in Gray [Gy] und nach Gruppe [<54 Gy, ≥54-≤66 Gy, >66-≤74 Gy, >74 Gy, Fehlend])
- Zytotoxische Chemotherapie (adjuvant, neo-adjuvant, definitiv, nicht zutreffend)

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (SD) dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse berichtet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der PACIFIC-Studie erhoben und berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben inkl. Anteil lebender Patienten 12 Monate bzw. 24 Monate nach Randomisierung
 - Ergänzende Analysen: Progressionsfreies Überleben inkl. Anteil an lebenden Patienten ohne Progression 12 Monate bzw. 18 Monate nach Randomisierung und objektive Ansprechrare
- Morbidität
 - Fernmetastasen: Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen
 - Zeit bis zur Folgetherapie: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod
 - Symptomatik und Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen und Einzelsymptome
 - EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen
 - EQ-5D-5L VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
- Gesamtraten in der Studie präspezifizierter unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse (als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse):
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
- Auswertungen nach SOC und PT bzw. nach Kategorien:
 - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt.

Mortalität: Gesamtüberleben***Operationalisierung und Validität***

In der PACIFIC-Studie wurde der co-primäre Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund operationalisiert. Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten 12 Monate nach Randomisierung und der Anteil lebender Patienten 24 Monate nach Randomisierung dargestellt. Die Validität des Endpunktes ist gegeben.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patienten [4-6]. Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [7].

Auch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die objektive Ansprechrates werden von der EMA in Kombination mit dem Gesamtüberleben als wichtige Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet [4, 5, 8, 9] und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevante Endpunkte ergänzend dargestellt.

Ergänzende Analysen zum Gesamtüberleben: Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates***Operationalisierung und Validität***

Das progressionsfreie Überleben wurde in der PACIFIC-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression. Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 Monate bzw. 18 Monate nach Randomisierung dargestellt. Die objektive Ansprechrates beschreibt den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Die objektive Ansprechrates wurde in der PACIFIC-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen; sie basiert auf der Teilpopulation aller Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung aufwiesen.

Das Ansprechen der Tumoren und damit auch die Beurteilung, ob eine Progression stattgefunden hat, wurde auf Basis bildgebender Verfahren bestimmt. Die Beurteilung erfolgte im Rahmen eines BICR gemäß der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST-Kriterien; Version 1.1). Durch die Anwendung der RECIST-Kriterien und die Beurteilung im Rahmen eines BICR war eine zentrenübergreifende objektive Auswertung gewährleistet.

Patientenrelevanz

Patienten mit NSCLC im Stadium III haben nach erfolgter Radiochemotherapie ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in Form von lokaler Progression oder Ausbildung von Fernmetastasen [10]. Bisher war keine antineoplastische Anschlusstherapie zugelassen [11], die dieses Risiko für den Patienten mit einem stabilen Gesundheitszustand nach einer abgeschlossenen Radiochemotherapie minimieren konnte.

Das Fortschreiten der Grunderkrankung ist für den Patienten immer ein einschneidendes Ereignis, denn es kann sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik als auch der Lebensqualität bedeuten [11-13]. Eine Progression im Stadium III bedeutet für einen Großteil der Patienten den Übergang von einem Stadium mit Therapien von häufig kurativer Intention zu einem metastasierten Stadium mit Therapien von überwiegend palliativer Intention [11]. Eine Heilung ist nach diesem Übergang in der Regel nicht mehr möglich und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Stadium nur noch bei ca. 4,5% [14]. Zudem verursacht eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors eine Vielzahl von Krankheitssymptomen [11], welche den Patienten in seinem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können. Die zeitliche Verzögerung des Tumorwachstums bzw. die effektive Kontrolle der Tumorlast, ausgedrückt über das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrates, ist somit für die Patienten von Bedeutung. Hinzu kommt, dass dadurch ebenfalls die Notwendigkeit einer Folgetherapie mit erneut sehr belastenden Nebenwirkungen (siehe Patientenrelevanz, Abschnitt Zeit bis zur Folgetherapie) verzögert werden kann. Deshalb werden sowohl eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression bzw. Metastasierung, abgebildet durch das progressionsfreie Überleben, als auch die objektive Ansprechrates als patientenrelevante Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit angesehen.

Morbidität: Fernmetastasen

Operationalisierung und Validität

Dieser Endpunkt war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod ohne das Vorliegen von Fernmetastasen. Als Fernmetastase galt jede neue Läsion außerhalb des bestrahlten Areals, die durch Bildgebung oder ein Biopsat nachgewiesen wurde.

Patientenrelevanz

Die Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen setzt sich aus dem Gesamtüberleben sowie der Entwicklung von Fernmetastasen zusammen. Neben der unbestrittenen Patientenrelevanz des Gesamtüberlebens und dessen Verlängerung als herausragendes Therapieziel stellt auch die Entwicklung von Fernmetastasen ein schwerwiegendes Ereignis für den Patienten dar. Eine Progression in Form von Fernmetastasen bedeutet die Entwicklung vom Stadium III, mit Behandlungsmöglichkeiten von häufig kurativer Intention, hin zu einem Stadium mit überwiegend palliativer Behandlungsintention und niedriger Überlebensrate (siehe Patientenrelevanz im Abschnitt Ergänzende Analysen). Es kann davon ausgegangen werden, dass durch diesen

Übergang auch die emotionale Belastung der Patienten sowie die Angst vor dem Tod immer mehr zunehmen. Weiterhin können eine höhere Symptomlast aufgrund steigender körperlicher Belastungen als Folge der Fernmetastasierung sowie eine damit einhergehend höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität hinzukommen [11, 13]. Daher wird die Verlängerung der Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen als patientenrelevant angesehen.

Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Behandlung oder bis zum Tod. Der Zeitpunkt des Beginns einer Folgetherapie lässt sich unverzerrt und objektiv bestimmen und definiert in der Praxis den Zeitraum von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und der Patient die Progression und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wird demzufolge aus klinischer Notwendigkeit sowie unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitssituation getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider.

Patientenrelevanz

Neben den negativen Auswirkungen einer Krankheitsprogression auf die Lebensqualität und Symptomatik der Patienten (siehe Patientenrelevanz im Abschnitt Ergänzende Analysen sowie Patientenrelevanz im Abschnitt Fernmetastasen) stellt auch die Folgetherapie eine Belastung für viele Patienten dar. Welche Folgetherapie ein Patient nach einer Progression erhält, hängt von der Art der Progression (lokal fortschreitend oder metastasierend), der histologischen und molekular-pathologischen Klassifikation des Tumors, dem Allgemeinzustand des Patienten und weiteren Faktoren ab. Generell kommen im Stadium IV sowohl zytotoxische Chemotherapien als auch zielgerichtete Therapien in Frage [11]. In der PD-L1-Population der PACIFIC-Studie wurden von den 131 Patienten, die nach Absetzen der verblindeten Studienmedikation eine anschließende antineoplastische Therapie erhielten, insgesamt 83 Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt [1]. Dies zeigt, dass die Chemotherapie weiterhin bei der Behandlung einer Progression im vorliegenden Indikationsgebiet eine übergeordnete Rolle spielt.

Chemotherapien sind dabei häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Sehr häufig kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie und Anämie). Dermatologische Symptome, wie beispielsweise Hautrötung und Haarschuppen, treten zudem häufig bis sehr häufig auf [15, 16]. Diese Nebenwirkungen können zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität führen. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten, die bereits eine Radiochemotherapie und die damit einhergehenden Nebenwirkungen überstanden haben. Daher ist es von entscheidender Bedeutung für diese Patienten, die erneute Behandlung mit ebensolchen

nebenwirkungsträchtigen, zytotoxischen Therapien hinauszuzögern. Neben der physischen Belastung durch Nebenwirkungen dieser Therapien kann auch die alleinige Tatsache, dass eine zytotoxische Folgetherapie eingeleitet werden muss, eine psychische Belastung für die Patienten darstellen. Der Patient muss sich damit auseinandersetzen, dass mit jeder erneuten Therapieanwendung die Diagnose lebensbedrohlicher wird.

Folglich kann sich das Hinauszögern weiterer Therapien durch den Erhalt einer stabilen Erkrankung positiv auf den körperlichen und emotionalen Gesundheitszustand und damit auf die Lebensqualität des Patienten auswirken und ist damit direkt patientenrelevant.

Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand / Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung und der Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der PACIFIC-Studie wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und QLQ-LC13, die beide von der EORTC entwickelt wurden, erfasst. Die Messung des Gesundheitszustandes erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol und die gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des QLQ-C30 bewertet.

Operationalisierung und Validität

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien [17]. Er wurde für das Lungenkarzinom validiert [18, 19] und vielfach zur Erhebung von Symptomen und Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt [20, 21]. In der PACIFIC-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Fünf Funktionsskalen: physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion
- Drei Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen
- Fünf einzelne Symptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö
- Eine Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung: Finanzielle Schwierigkeiten
- Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus

Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Im Rahmen der Symptomatik wurden, wie bereits zu Beginn erwähnt, die Symptomskalen und die Einzelsymptome betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus.

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert [22]. In Studien mit NSCLC-Patienten wird dieser Fragebogen verwendet, um gezielt die Belastung durch die häufigsten Symptome des Lungenkarzinoms zu erfassen [23, 24]. Er umfasst 13 Fragen zu lungenkarzinomspezifischen und behandlungsbedingten Symptomen sowie zur Schmerzmedikation. Niedrigere Werte stehen für eine weniger ausgeprägte Symptomatik. Folgende Symptome werden betrachtet:

- Dyspnoe
- Schmerzen in der Brust
- Schmerzen im Arm oder in der Schulter
- Schmerzen an anderen Stellen des Körpers
- Husten
- Hämoptyse
- Wunden Mund
- Dysphagie
- Periphere Neuropathie
- Haarausfall

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [25]. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (Minimale klinisch relevante Veränderung [MID]) [26, 27].

EQ-5D-5L VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität dar [28, 29]. Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert [30]. In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie auch speziell bei Patienten mit Lungenkarzinom eingesetzt [21, 31]. In der PACIFIC-Studie wurde die Version EQ-5D-5L verwendet [29].

Der EQ-5D-5L besteht aus der VAS und einem deskriptiven System. Anhand der VAS beurteilt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). In einer Studie von Pickard et al. wurde für die EQ-5D-5L VAS bei onkologischen Patienten, einschließlich Patienten mit Lungenkarzinom, eine MID von 7 oder 10 bestimmt [32]. Das deskriptive System des EQ-5D-5L beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden können. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Ergebnisse der VAS dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinom, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen die meisten Patienten mit Lungenkarzinom bereits Symptome auf [11]. Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen dieser Patienten zählen z. B. Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse [11]. Bei zunehmender Schwere der Symptome können diese die Patienten stark belasten und einen erheblichen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausüben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hierbei ein Sammelbegriff für den von den Patienten wahrgenommenen Einfluss einer Erkrankung oder ihrer Therapie auf den Alltag sowie auf physische, psychologische und soziale Funktionen sowie das Wohlbefinden [33].

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stuft die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung ein [6]. In einer Studie von Hüscher et al. beurteilten Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium nach einer Radiochemotherapie ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität besser als vor der Therapie [34]. Ein weiteres Ziel einer Folgetherapie mit Durvalumab ist folglich, die positive Entwicklung der Lebensqualität dieser Patienten zu erhalten und wenn möglich zu verbessern.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung (inklusive Radiotherapie, exklusive palliative Radiotherapie) auftraten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand der CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der PACIFIC-Studie nach

internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-SOC und –PT bzw. auf Kategorieebene:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
- Gesamtraten in der Studie präspezifizierter unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse (als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse):
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
- Auswertungen nach SOC und PT bzw. nach Kategorien⁵:
 - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)

⁵ Die Wahl der Cut-offs für die Auswertungen nach SOC und PT bzw. nach Kategorien orientierte sich an der Patientenzahl der PD-L1-Population.

- Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Patientenrelevanz

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) unterstrichen [35, 36]. Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patienten führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet [37].

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Alle Analysen wurden post-hoc für die PD-L1-Population berechnet. Alle Wirksamkeitsendpunkte und alle Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) gemäß ITT-Prinzip für die PD-L1-Population ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung die Patienten tatsächlich erhielten.

Die Analyse der objektiven Ansprechrates, welche ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt wurde, basierte auf der Teilpopulation der Patienten des FAS, die zu Beginn eine messbare Erkrankung gemäß BICR aufwiesen.

Für die Symptomatik anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung auf allen Patienten aus dem FAS, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war. Die Analyse der Verbesserungsrate basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Für die

gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung auf allen Patienten aus dem FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Die Analyse der Verbesserungsrate basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war. Für die VAS des EQ-5D-5L basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte auf allen Patienten aus dem FAS, deren Baseline-Score ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte war.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem Safety Analysis Set (SAS). Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Darstellung der Analysen

Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer Hazard Ratios (HR) inklusive KI und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Für unerwünschte Ereignisse wurden primär Ereigniszeitanalysen herangezogen. Neben den Ereigniszeitanalysen wurden ergänzend für beide Behandlungsarme ID sowie das IDV inklusive 95%-KI und p-Wert dargestellt. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden für unerwünschte Ereignisse zusätzlich auch Häufigkeitsauswertungen (OR, RR und ARR inklusive 95%-KI und p-Wert) präsentiert. Die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bzw. nach Kategorie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments überwiegend in Anhang 4-G abgelegt.

Für dichotome Endpunkte wurden OR, RR und ARR (in %) mit zugehörigem KI und p-Wert dargestellt.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM) und die Verbesserungsrate wurden ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Detailliertere Angaben zu den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar waren.

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 Effekten⁶ 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 verwendet⁷ 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 Heterogenität⁸ 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).

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da mit der PACIFIC-Studie eine direkt vergleichende und randomisierte kontrollierte Studie vorlag. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und bewertungs- getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da für keinen der Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag, wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 die PD-L1-Population der PACIFIC-Studie wurden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenzielle Effektmodifikatoren wurden mittels Interaktionstests ermittelt. Diese wurden anhand der Ergebnisse aus Regressionsanalysen mit entsprechendem Interaktionsterm berechnet.

Gemäß VerFO sollen neben den im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen auch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden. Eine Subgruppenanalyse nach Zentrum wurde nicht durchgeführt, da in den einzelnen Zentren nur wenige Patienten behandelt wurden (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum). Stattdessen wurde eine Subgruppenanalyse nach Region durchgeführt.

Subgruppenanalysen für Mortalität

In der PACIFIC-Studie waren folgende Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben präspezifiziert:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Raucherstatus (Raucher versus Nichtraucher)
- Krankheitsstadium (Stadium IIIA versus Stadium IIIB)
- Histologie (plattenepithelial versus andere)

- Bestes Ansprechen auf vorherige antineoplastische Therapie (Vollständiges Ansprechen versus partielles Ansprechen versus stabile Erkrankung)
- Art der Chemotherapie 1 (gemcitabinbasiert versus nicht gemcitabinbasiert)
- Art der Chemotherapie 2 (cisplatinbasiert versus carboplatinbasiert versus cisplatin- und carboplatinbasiert)
- Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung (<14 Tage versus ≥ 14 Tage)
- European Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (0 [normale Aktivität] versus 1 [eingeschränkte Aktivität]); Patienten mit fehlendem Performance Status wurden der Kategorie 1 (eingeschränkte Aktivität) zugeordnet.
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika); da weniger als 20 Ereignisse in der Subgruppe Südamerika auftraten, wurde die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika zusammengelegt. Dieses Vorgehen wurde im SAP im Falle einer geringen Patientenzahl in Südamerika präspezifiziert.
- Ethnie (weiß versus schwarz/afroamerikanisch versus asiatisch versus andere)
- PD-L1-Status (ursprünglich positiv [$\geq 25\%$] versus negativ [$<25\%$] versus unbekannt); Durch die Analyse der Patienten mit PD-L1 $\geq 1\%$ entsprechend nun $\geq 25\%$ versus $\geq 1\%$ bis $<25\%$. Falls mehrere Proben vorlagen, die am Tag oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, so wurde die Probe mit dem höchsten PD-L1-Wert verwendet.
- EGFR (positiv versus negativ versus unbekannt)

Diese Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier nur für das Gesamtüberleben durchgeführt. Für das progressionsfreie Überleben wurden ebenso wie für die objektive Ansprechraten keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Analysen nur ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt wurden.

Für das Gesamtüberleben wurde zusätzlich zu den oben aufgeführten Subgruppenanalysen die folgende Subgruppe post-hoc analysiert:

- Land (Deutschland versus Rest der Welt)

Für die meisten der oben genannten Subgruppenanalysen wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet. Für die Subgruppenanalyse nach Art der Chemotherapie wurde neben der im SAP gewählten Einteilung in cisplatinbasiert versus carboplatinbasiert zusätzlich die Kategorie cisplatin- und carboplatinbasiert betrachtet, da einige Patienten sowohl cisplatin- als auch carboplatinbasierte Chemotherapie erhielten. Für die Subgruppenanalysen nach dem Merkmal EGFR wurde neben den im SAP gewählten Kategorien zusätzlich die Kategorie unbekannt betrachtet, da einige Patienten einen unbekannten EGFR-Status aufwiesen.

Die Subgruppenanalyse nach Land mit der Einteilung in Deutschland und Rest der Welt wurde gewählt, da diese im Kontext der deutschen Nutzenbewertung als relevant zu erachten ist.

Subgruppenanalysen für Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Es wurden post-hoc folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika); da weniger als 20 Ereignisse in der Subgruppe Südamerika auftraten, wurde die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika zusammengelegt. Dieses Vorgehen wurde im SAP für das Gesamtüberleben im Falle einer geringen Patientenzahl in Südamerika präspezifiziert.
- ECOG PS (0 [normale Aktivität] versus 1 [eingeschränkte Aktivität]); Patienten mit fehlendem Performance Status wurden der Kategorie 1 (eingeschränkte Aktivität) zugeordnet.

Für diese Subgruppenanalysen wurde die im SAP für das Gesamtüberleben präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

Für ergänzende Analysen, die im Rahmen von Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen durchgeführt wurden, wurden keine Subgruppenanalysen präsentiert.

Generelles Vorgehen bei Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens 10 Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [37]. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert $< 0,05$ kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppenkategorien ausgegangen werden. In diesem Fall erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Die Beurteilung und Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen erfolgte in Hinblick auf die Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion). Eine Effektmodifikation wurde nur dann als fazitrelevant angesehen, wenn entgegengerichtete statistisch signifikante Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien

vorlagen. Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, das heißt es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen.

Bei Ereigniszeitanalysen wurden für jede Subgruppe die HR und das 95%-KI mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. 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“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², 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 ist¹³.

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

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da mit der PACIFIC-Studie eine direkt vergleichende randomisierte und kontrollierte Studie vorlag. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu indirekten Vergleichen verzichtet.

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).

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PACIFIC (D4191C00001)	ja	ja	laufend	12 Monate	Arm A: Durvalumab 10 mg/kg i.v. alle zwei Wochen Arm B: Placebo
PACIFIC 2 (D933KC00001)	nein	ja	laufend	Bis zur Progression	Arm 1: Durvalumab 1500 mg i.v. alle vier Wochen + platinbasierte Radiochemotherapie Arm 2: Placebo + platinbasierte Radiochemotherapie Nach Abschluss der Radiochemotherapie erhalten Patienten ohne Progression weiterhin Durvalumab bzw. Placebo als Erhaltungstherapie
a: Zusätzlich zur Zulassungsstudie PACIFIC wurden die Studien ATLANTIC (D4191C00003) und CD-ON-MEDI4736-1108 zur Zulassung mit eingereicht. Da es sich um einarmige Studien handelt und hier nur RCT berücksichtigt werden, werden diese beiden Studien zur Nutzenbewertung von Durvalumab nicht herangezogen. i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

Die Informationen in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 01.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PACIFIC 2 (D933KC00001)	Falsche Intervention (falsche Dosierung bzw. Applikationsschema)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

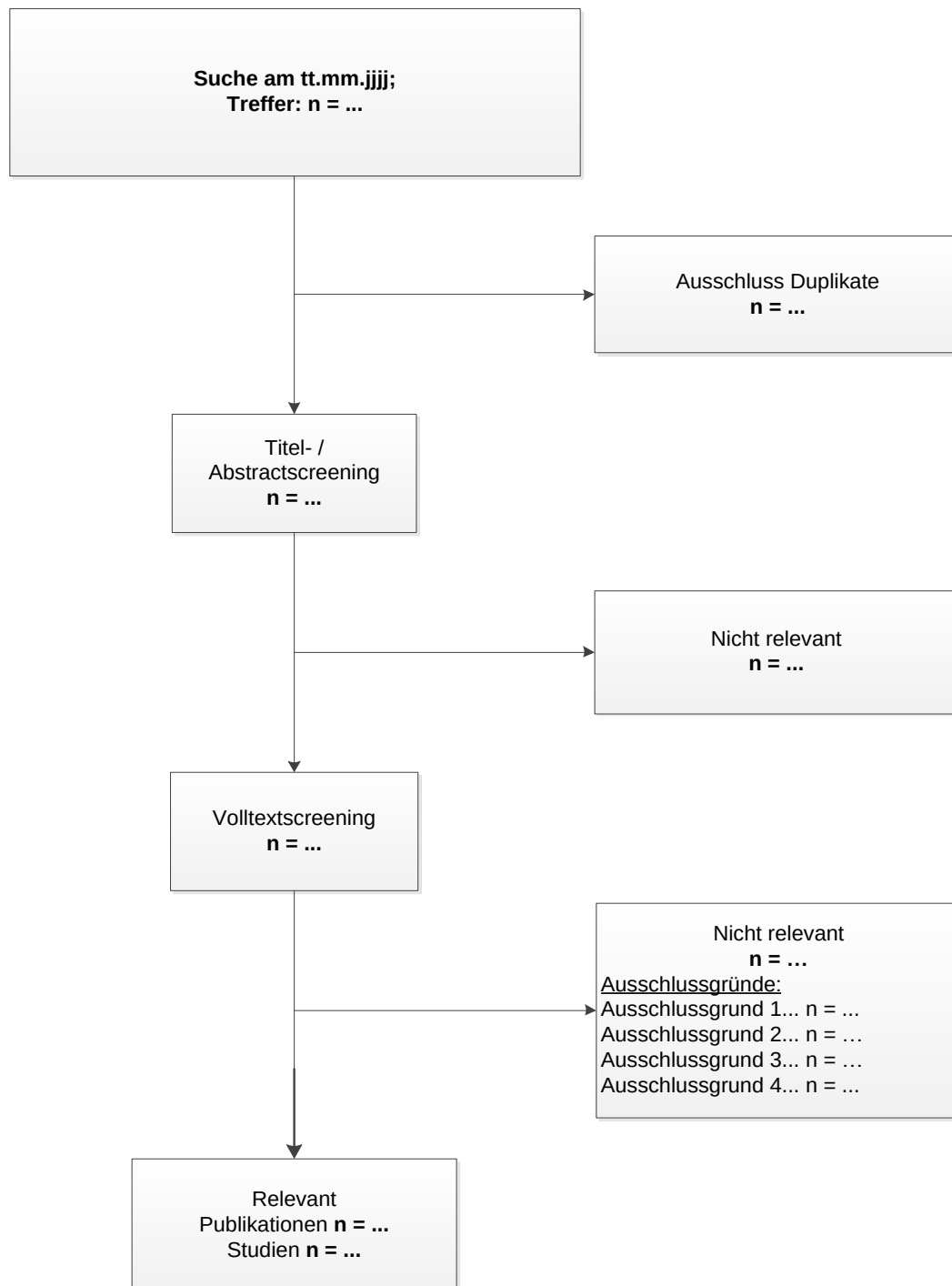


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab wurde am 02.08.2018 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 307 Treffer (ohne Berücksichtigung der Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

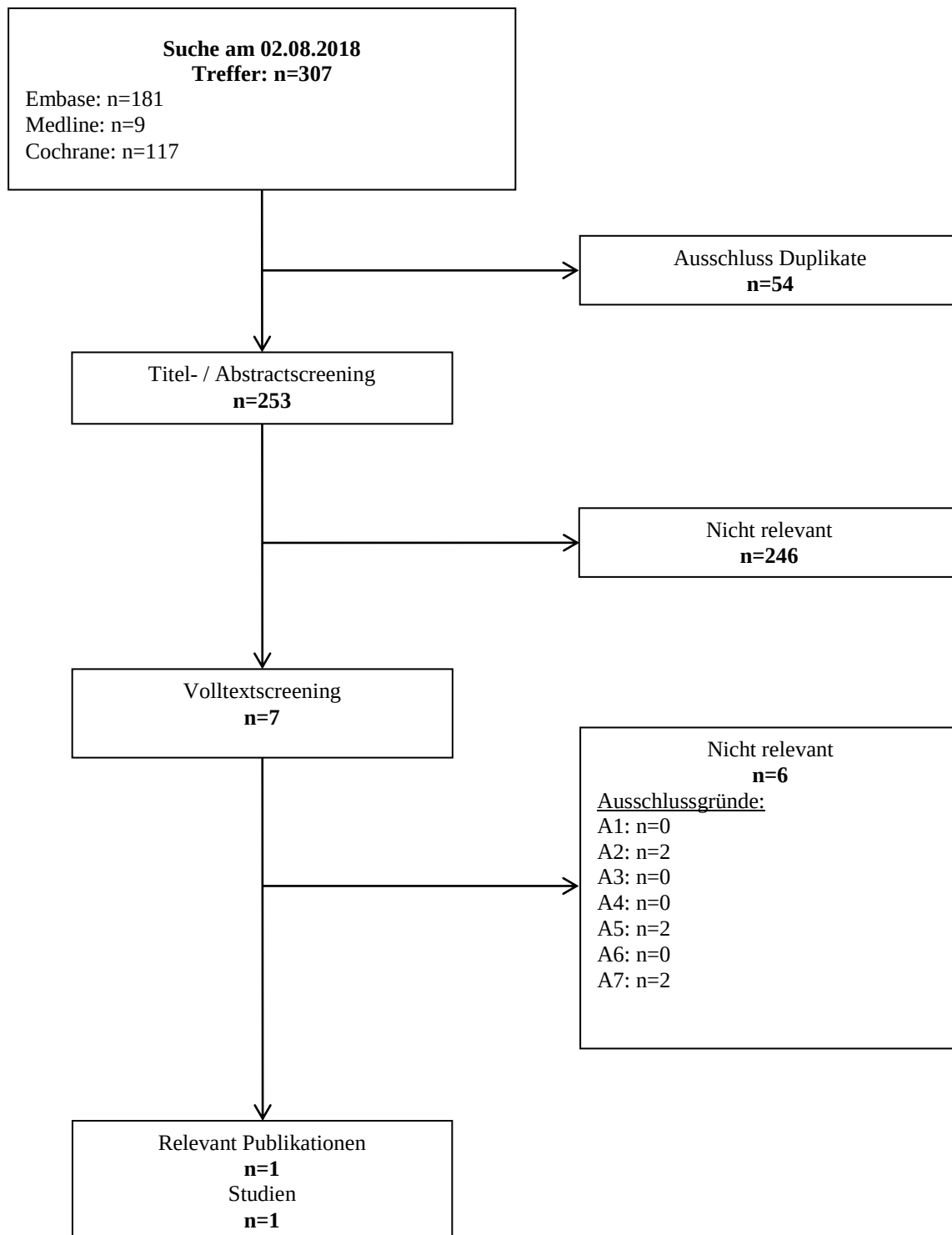


Abbildung 2: Flussdiagramm der systematischen bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab

Es konnte die Publikation von Antonia et al. zur PACIFIC-Studie identifiziert werden [38]. Diese Publikation ist für die Bewertung von Durvalumab relevant.

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 4-3) 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 4-5: 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)
PACIFIC (D4191C00001)	ClinicalTrials.gov [39] EU-CTR [40] WHO-ICTRP [41-44] PharmNet.Bund [45]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Plattform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 01.08.2018.

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 4-6: 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])
PACIFIC (D4191C0 0001)	ja	ja	nein	ja [3]	ClinicalTrials.gov [39] EU-CTR [40] WHO-ICTRP [41-44] PharmNet.Bund [45]	ja [38]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Plattform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PACIFIC	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Krankheit nach einer definitiven, kombinierten, platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Durvalumab (N=476): 10 mg/kg Q2W als i.v. Infusion Placebo (N=237): 10 mg/kg Q2W als i.v. Infusion	Screening-Phase: 42 Tage Behandlungsphase: Randomisierung und Therapiestart maximal 42 Tage nach dem Ende der platinbasierten Radiochemotherapie Therapiedauer: bis zu 12 Monate (maximal 26 Dosen; letzte Dosis zu Woche 50), vorzeitiger Abbruch erfolgte nach einer bestätigten Progression, Start einer alternativen antineoplastischen Therapie, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder aufgrund anderer Abbruchgründe. Cross-over zwischen den Behandlungs-armen war nicht erlaubt. Follow-up: Patienten, die innerhalb der 12-monatigen	Ort: 235 Zentren in 26 Ländern: Japan, Republik Korea, Taiwan, Singapur, Thailand, Vietnam, Spanien, Frankreich, Australien, Türkei, Deutschland, Belgien, Niederlande, Italien, Griechenland, Ungarn, Polen, Großbritannien, Slowakei, Südafrika, Israel, USA, Kanada, Mexiko, Chile und Peru Zeitraum: Randomisierung des ersten Patienten: 09.05.2014; laufende Studie 1. Datenschnitt: 13.02.2017 2. Datenschnitt: 22.03.2018	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1) Patientenrelevante sekundäre und weitere Endpunkte: Anteil lebender Patienten 24 Monate nach Randomisierung (zusätzlich: Anteil lebender Patienten 12 Monate nach Randomisierung), objektive Ansprechrates, Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 bzw. 18 Monate nach Randomisierung, Fernmetastasen (Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen), Zeit bis zur Folgetherapie

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Behandlungsphase eine anhaltende Krankheitskontrolle (CR, PR oder stabile Erkrankung) erreichten, wurden in die Follow-up-Phase eingeschlossen. Für Patienten, die nach Beendigung der 12-monatigen Behandlungsphase eine Progression aufwiesen, war eine erneute Behandlung mit der gleichen Behandlung wie während der Behandlungsphase für maximal weitere 12 Monate möglich.		(Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS), Sicherheit/Verträglichkeit
BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Vollständiges Ansprechen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; i.v.: Intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; N: Anzahl an randomisierten Patienten; PR: Partielles Ansprechen; Q2W: Alle zwei Wochen; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala						

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

Studie	Durvalumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
PACIFIC	Durvalumab: 10 mg/kg Q2W als i.v. Infusion	Placebo: Kochsalzlösung Q2W als i.v. Infusion	Vorbehandlung: Vorbehandlung mit mindestens zwei Zyklen platinbasierter Radiochemotherapie. Screening-Phase: Randomisierung und Therapiestart maximal 42 Tage nach dem Ende der platinbasierten Radiochemotherapie. Behandlungsphase: Durvalumab bzw. Placebo wurde Q2W für bis zu 12 Monate (maximal 26 Dosen, letzte Dosis zu Woche 50) verabreicht. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung erfolgte bei vorhandener bestätigter Progression, Start einer alternativen antineoplastischen Therapie, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder aufgrund anderer Abbruchgründe. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Follow-up: Patienten, die innerhalb der 12-monatigen Behandlungsphase eine anhaltende Krankheitskontrolle (CR, PR oder stabile Erkrankung) erreichten, wurden in die Follow-up-Phase eingeschlossen. Für Patienten, die während des Follow-up eine Progression (bestätigt oder nicht bestätigt) aufwiesen, gab es die Möglichkeit einer erneuten, zur ersten Behandlungsphase identischen Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten Begleitmedikation: Die in der PACIFIC-Studie erlaubte Begleitmedikation beinhaltete Arzneimittel, die für eine adäquate prophylaktische und unterstützende Behandlung für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig waren. Ausgeschlossen waren: - Jegliche experimentelle antineoplastische Therapie - Gleichzeitige Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie, biologische Therapie oder Hormontherapie für die antineoplastische Therapie. Hormonbehandlungen, die nicht auf die antineoplastische Therapie bezogen sind (z. B. Insulin bei Diabetes oder Hormonersatztherapie), waren erlaubt. Lokale

Studie	Durvalumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
			Behandlung isolierter Läsionen mit Ausnahme der Target-Läsionen zum palliativen Zweck (z. B. lokale Operationen oder Radiotherapie) war erlaubt. - Immunsuppressiva - Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen nach der Dosierung Weitere Medikation, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig war, konnte nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.
CR: Vollständiges Ansprechen; i.v.: Intravenös; Q2W: alle zwei Wochen; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Im vorliegenden Dossier wird eine Teilpopulation der PACIFIC-Studie dargestellt: Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (PD-L1-Population). Die PD-L1-Population umfasst insgesamt 303 Patienten, von denen 212 in den Durvalumab- und 91 in den Placebo-Arm randomisiert wurden.

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

PACIFIC-Studie	PD-L1-Population	
	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren):		
MW (SD)	63,0 (8,41)	63,1 (8,76)
Median	64,0	64,0
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre	12 (5,7)	6 (6,6)
≥ 50 -<65 Jahre	104 (49,1)	45 (49,5)
≥ 65 -<75 Jahre	81 (38,2)	34 (37,4)
≥ 75 Jahre	15 (7,1)	6 (6,6)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	144 (67,9)	65 (71,4)
Weiblich	68 (32,1)	26 (28,6)

PACIFIC-Studie	PD-L1-Population	
	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
Ethnie: n (%)		
Weiß	146 (68,9)	60 (65,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	8 (3,8)	1 (1,1)
Asiatisch	58 (27,4)	27 (29,7)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0	1 (1,1)
Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	2 (2,2)
Andere	0	0
Fehlend	0	0
Ethnische Abstammung: n (%)		
Hispanisch oder Latino	15 (7,1)	8 (8,8)
Nicht hispanisch oder Latino	197 (92,9)	82 (90,1)
Fehlend	0	1 (1,1)
Gewicht (in kg):		
MW (SD)	72,6 (17,88)	67,4 (15,35)
Raucherstatus: n (%)		
Nichtraucher	20 (9,4)	7 (7,7)
Raucher ^a	192 (90,6)	84 (92,3)
Ehemaliger Raucher	153 (72,2)	71 (78,0)
Aktiver Raucher	39 (18,4)	13 (14,3)
Krankheitscharakteristika		
WHO Performance Status: n (%)		
0: Normale Aktivität	105 (49,5)	45 (49,5)
1: Eingeschränkte Aktivität	106 (50,0)	46 (50,5)
2: Bettlägerig ≤50% der Zeit	0	0
3: Bettlägerig >50% der Zeit	0	0
4: 100% Bettlägerig	0	0
Fehlend	1 (0,5)	0
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Lunge	212 (100)	91 (100)
Histologie: n (%)		
Plattenepithelial	109 (51,4)	41 (45,1)
Nicht-plattenepithelial	103 (48,6)	50 (54,9)

PACIFIC-Studie	PD-L1-Population	
	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
AJCC Stadieneinteilung: n (%)		
Stadium IA	1 (0,5)	0
Stadium IB	0	0
Stadium IIA	2 (0,9)	0
Stadium IIB	1 (0,5)	1 (1,1)
Stadium IIIA	118 (55,7)	48 (52,7)
Stadium IIIB	89 (42,0)	42 (46,2)
Stadium IV	1 (0,5)	0
Bestes Ansprechen auf vorhergehende Therapie^b: n (%)		
CR	3 (1,4)	2 (2,2)
PR	106 (50,0)	45 (49,5)
Stabile Erkrankung	100 (47,2)	43 (47,3)
Progression	1 (0,5)	0
Nicht auswertbar	2 (0,9)	1 (1,1)
Nicht zutreffend	0	0
Klassifikation der Erkrankung: n (%)		
Metastasiert ^c	0	0
Lokal fortgeschritten ^d	196 (92,5)	84 (92,3)
Fehlend	16 (7,5)	7 (7,7)
EGFR: n (%)		
Negativ	180 (84,9)	84 (92,3)
Positiv	17 (8,0)	4 (4,4)
Unbekannt ^e	15 (7,1)	3 (3,3)
PD-L1: n (%)		
<25%	97 (45,8)	47 (51,6)
≥25%	115 (54,2)	44 (48,4)
Unbekannt ^e	0	0
Angaben zu vorhergehender Radiotherapie und Chemotherapie		
Radiotherapie^f: n (%)		
Definitive Radiotherapie	212 (100)	91 (100)
Gesamtdosis Radiotherapie^g (in Gy):		
MW (SD)	62,5 (3,61)	62,5 (3,33)

PACIFIC-Studie	PD-L1-Population	
	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
Gesamtdosis Radiotherapie^g: n (%)		
<54 Gy	2 (0,9)	0
≥54-≤66 Gy	193 (91,0)	86 (94,5)
>66-≤74 Gy	17 (8,0)	5 (5,5)
>74 Gy	0	0
Fehlend ^h	0	0
Zytotoxische Chemotherapie^f: n (%)		
Adjuvant	2 (0,9)	0
Neo-adjuvant	49 (23,1)	21 (23,1)
Definitiv	211 (99,5)	91 (100,0)
Nicht zutreffend ⁱ	0	0
Datenstand: 22.03.2018 Analysepopulation: FAS (ITT) a: Patienten, die Zigaretten, Zigarillo, Zigarre, Pfeifentabak oder Tabak rauchten, wurden als Raucher eingestuft. b: Bestes Ansprechen auf die vorhergehende Therapie bezieht sich auf die letzte Therapie vor Studieneinschluss. c: Metastasiert: Der Patient weist irgendeine metastasierte Lokalisation der Erkrankung auf. d: Lokal fortgeschritten: Der Patient weist nur eine lokal fortgeschrittene Lokalisation der Erkrankung auf. e: Unbekannt: Keine Probe vorhanden oder kein valides Testergebnis. f: Anzahl an Patienten, die eine vorhergehende Radiotherapie bzw. zytotoxische Chemotherapie erhielten. g: Die Gesamtdosis der Radiotherapie wurde anhand eines medizinischen Reviews des Patientenfragebogens zur vorausgegangenen Therapie berechnet. h: Für zwei Patienten konnte die biologisch-effektive Dosis nicht berechnet werden. i: Fehlende Angabe aufgrund eines Eingabefehlers im Patientenfragebogen. Die Daten weisen darauf hin, dass der Patienten eine neo-adjuvante Therapie erhielt. AJCC: American Joint Committee on Cancer; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Clinical Study Report; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; FAS: Full Analysis Set; Gy: Gray; MW: Mittelwert; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]		

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.

Die PACIFIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III)

eingeschlossen, deren Krankheit nach einer definitiven, kombinierten platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Die co-primären Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1). Sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte waren der Anteil lebender Patienten 12 bzw. 24 Monate nach Randomisierung und objektive Ansprechrates, Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 bzw. 18 Monate nach Randomisierung, Fernmetastasen, Zeit bis zur Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder 10 mg/kg Durvalumab oder eine Kochsalzlösung als intravenöse Infusion. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Farbe der Kochsalzlösung und die Größe der Verpackung identisch zur Farbe und Verpackung von Durvalumab gestaltet.

Für eine Teilnahme an der PACIFIC-Studie mussten die Patienten mindestens zwei Zyklen einer kombinierten platinbasierten Radiochemotherapie erhalten haben, welche 1 bis 42 Tage vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation beendet sein musste. Die Behandlungsdauer in der PACIFIC-Studie betrug 12 Monate. Eine vorzeitige Beendigung der Behandlung erfolgte bei einer bestätigten Krankheitsprogression, Start einer alternativen antineoplastischen Therapie, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder aufgrund anderer Abbruchgründe. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen (Cross-over) war nicht erlaubt. In die Follow-up-Phase wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine anhaltende Krankheitskontrolle erreichten. Für Patienten, die während des Follow-up eine Progression aufwiesen, gab es die Möglichkeit einer erneuten zur ersten Behandlungsphase identischen Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten.

Die PACIFIC-Studie wurde in 26 Ländern und in 235 Zentren durchgeführt. Der erste Patient wurde am 09.05.2014 und der letzte am 22.04.2016 in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 983 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 713 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsgruppen Durvalumab oder Placebo randomisiert wurden (Durvalumab: 476; Placebo: 237). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien:

- Alter (<65 Jahre versus ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich versus männlich)
- Raucherstatus (Raucher versus Nichtraucher)

In der PACIFIC-Studie erfolgte die Randomisierung und somit auch der Beginn der Endpunkterhebung erst nach Radiochemotherapie. In anderen Studien wurden die Patienten

oftmals schon vor dem Beginn der Radiochemotherapie randomisiert, was sich auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse auswirkt.

In der PACIFIC-Studie wurden die Patienten nicht auf ihre PD-L1 Expression eingeschränkt. Im Folgenden wird jedoch nur näher auf die Merkmale der zulassungsrelevanten PD-L1-Population eingegangen. Diese entsprechen im Wesentlichen denen der Gesamtpopulation der PACIFIC-Studie.

Die im Dossier vorliegenden Analysen zur PD-L1-Population basieren auf dem Datenschnitt vom 22.03.2018. Zu diesem Zeitpunkt hatten 143 Patienten die Behandlungsphase von 12 Monaten beendet (Durvalumab: 51,4% versus Placebo: 37,4%). Die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts betrug im Durvalumab-Arm 35,8 Wochen und im Placebo-Arm 31,4 Wochen, die mediane Behandlungsdauer lag bei 50,3 Wochen versus 33 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm ein deutlich geringerer Anteil an Patienten, der aufgrund einer Krankheitsverschlechterung oder unerwünschten Ereignissen die Behandlung abbrechen musste (Durvalumab: 48,6% versus Placebo: 62,6%). Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatten sieben Patienten aus dem Durvalumab-Arm und zwei Patienten aus dem Placebo-Arm während des Follow-up eine erneute Behandlung mit der Studienmedikation begonnen.

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Ethnie, ethnische Abstammung und Raucherstatus waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Das mittlere Alter lag im Durvalumab-Arm bei 63,0 Jahren und im Placebo-Arm bei 63,1 Jahren; in beiden Behandlungsarmen waren ca. 70% der Patienten männlich (Durvalumab: 67,9% versus Placebo 71,4%). Zudem war der überwiegende Teil der Patienten weiß (Durvalumab: 68,9% versus Placebo 65,9%). Der Großteil der Patienten (Durvalumab: 90,6% versus Placebo 92,3%) waren Raucher (ehemalige und aktive).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Im Durvalumab-Arm wiesen 49,5% der Patienten einen WHO Performance Status von 0 auf, im Placebo-Arm waren dies ebenfalls 49,5%. Im Durvalumab-Arm wiesen 51,4% der Patienten eine plattenepitheliale Tumorphistologie auf, im Kontroll-Arm waren es 45,1%. Gemäß AJCC Stadieneinteilung wiesen 55,7% der Patienten im Durvalumab-Arm Stadium IIIA auf und 42,0% der Patienten Stadium IIIB. Im Placebo-Arm wiesen 52,7% der Patienten Stadium IIIA und 46,2% der Patienten Stadium IIIB auf. Der Anteil an Patienten mit negativem EGFR-Mutationsstatus war im Durvalumab-Arm etwas niedriger als im Placebo-Arm (Durvalumab: 84,9% versus Placebo: 92,3%). Der Anteil an Patienten mit PD-L1 <25% war im Durvalumab-Arm etwas geringer als im Placebo-Arm (Durvalumab: 45,8% versus Placebo: 51,6%). Auch hinsichtlich der vorhergegangenen Therapie konnten beide Behandlungsarme als vergleichbar angesehen werden.

Die in der PACIFIC-Studie erlaubte Begleitmedikation beinhaltete Arzneimittel, die für eine adäquate prophylaktische und unterstützende Behandlung für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig waren, wodurch die Therapiefreiheit des Prüfarztes

nur geringfügig eingeschränkt wurde. Dementsprechend wird auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nach Maßgabe des Arztes adäquat abgebildet. Der Vergleichsarm der PACIFIC-Studie wird daher im Folgenden mit BSC bezeichnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die PD-L1-Population (Tabelle 4-9) ist größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patienten dieser Indikation in Deutschland vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe war hoch (68,9% im Durvalumab-Arm, 65,9% im Vergleichsarm). In beiden Behandlungsarmen waren die meisten Patienten Männer (67,9% im Durvalumab-Arm, 71,4% im Vergleichsarm). Auch in Deutschland ist die Mehrheit der NSCLC-Patienten männlich [46]. Bei über 90% der Studienpatienten handelte es sich um aktive oder ehemalige Raucher. Dies entspricht in etwa den Angaben des Robert Koch-Instituts, laut denen bei Männern bis zu 90%, bei Frauen mindestens 60% der Lungenkarzinome auf Rauchen zurückzuführen sind [46].

Das mediane Erkrankungsalter für Lungenkarzinome lag in Deutschland im Jahr 2014 für Männer bei 70 Jahren, für Frauen bei 69 Jahren; Daten zum mittleren Erkrankungsalter speziell für die Zielpopulation liegen nicht vor [46]. In der PD-L1-Population der PACIFIC-Studie lag das mediane Alter der Patienten mit NSCLC im Stadium III in beiden Behandlungsarmen mit 64 Jahren etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit Lungenkarzinom allgemein [1]. Dieses Alter weicht nicht wesentlich von dem mittleren Erkrankungsalter in anderen klinischen Studien beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC nach Radiochemotherapie ab [47-52]. Die Patienten der PACIFIC-Studie hatten einen Gesundheitszustand, der eine Radiochemotherapie zuließ, die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen (Stadium III), inoperablen NSCLC. Die Komorbiditäten der Studienpatienten entsprachen denen einer älteren Population und waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Insgesamt bildet die PD-L1-Population der Studie die Population der Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium III) NSCLC gut ab.

Auch hinsichtlich der Krankheitscharakteristika entspricht die PD-L1-Population weitgehend der Population der Patienten in Deutschland. In der PD-L1-Population der PACIFIC-Studie wiesen in beiden Armen etwas über 50% der Patienten Stadium IIIA auf. Laut Kennzahlenauswertung der zertifizierten deutschen Lungenkrebszentren liegt der Anteil der nicht-operativen Fälle im Stadium IIIA bezogen auf alle nicht-operativen Fälle im Stadium III bei 45% und damit in einem ähnlichen Bereich wie in der Studie [53].

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der PACIFIC-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-10: 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			
PACIFIC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die PACIFIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis 2:1 mithilfe eines zentralen interaktiven Sprachdialogsystems (Interaktives Sprachdialogsystem/Interaktives Webdialogsystem [IVRS/IWRS]). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (<65 Jahre versus ≥65 Jahre), Geschlecht (männlich versus weiblich) und Raucherhistorie (Raucher versus Nichtraucher).

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, sowohl die Patienten als auch behandelnde Personen waren für die gesamte Studiendauer verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Verpackung und das Aussehen der Prüfmedikation identisch gestaltet. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen und war zwingend mit einem Abbruch der Studientherapie verbunden. Die Patienten sollten jedoch nach Möglichkeit weiter an Visiten, Datenerhebungen und Prozeduren gemäß dem Protokoll teilnehmen. Falls die Patienten dieser Option nicht zustimmten, sollte eine andere Möglichkeit der Nachverfolgung in Betracht gezogen werden (z. B. regelmäßiger Telefonkontakt oder Kontakt am Ende der Studie).

Da für die PACIFIC-Studie auch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität Ergänzend: Progressions- freies Überleben und objektives Ansprechen	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Unerwün- schte Ereignisse
		Fern- metastasen	Zeit bis zur Folge- therapie	Symptomatik und Gesund- heitszustand		
PACIFIC	ja	ja	ja	ja	ja	ja
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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 4.2.5.2). 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.

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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PACIFIC	Gesamtüberleben inkl. Anteil lebender Patienten 12 Monate bzw. 24 Monate nach Randomisierung Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Das Gesamtüberleben war co-primärer Endpunkt der PACIFIC-Studie und wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes analysiert. Die HR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik berechnet. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Studie	Operationalisierung
	Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten 12 Monate nach Randomisierung und der Anteil lebender Patienten 24 Monate nach Randomisierung dargestellt. Ergänzende Analysen: Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrare Die Endpunkte progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrare wurden ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch ein BICR anhand der RECIST-Kriterien (RECIST-Kriterien Version 1.1). Zusätzlich wurde der Anteil an lebenden Patienten ohne Progression 12 Monate bzw. 18 Monate nach Randomisierung dargestellt. Die objektive Ansprechrare wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem CR oder PR und basiert auf der Teilpopulation aller randomisierten Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT) gemäß BICR aufwiesen. Die Erhebung der objektiven Ansprechrare erfolgte durch ein BICR anhand der RECIST-Kriterien (RECIST-Kriterien Version 1.1). Das progressionsfreie Überleben wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes analysiert. Für die HR wurde das zugehörige 95%-KI dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Die Analyse der objektiven Ansprechrare erfolgte für die OR, das RR und die ARR unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells mit Adjustierung bezüglich Alter bei Randomisierung (<65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher). ARR: Absolute Risikoreduktion; BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Vollständiges Ansprechen; CT: Computertomografie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; OR: Odds Ratio; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
PACIFIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der PACIFIC-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die PACIFIC-Studie war eine doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person verblindet waren. Damit war die Verblindung des Endpunkterhebers gegeben. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Per Definition schloss das FAS alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben war über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, lagen nicht vor.

Ergänzend zum Gesamtüberleben wurden das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrare dargestellt.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

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 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PD-L1-Population	212	70 (33,0)	NR [NR;NR]	91	45 (49,5)	29,1 [17,7;NR]	0,54 [0,35;0,81]; 0,0034

Datenstand: 22.03.2018
 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$
 Analysepopulation: FAS (ITT)
 a: Analyse mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.
 b: Kaplan-Meier Methode
 BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall;
 N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
 Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35;0,81]; $p=0,0034$). Zum 2. Datenschnitt waren in der PD-L1-Population der PACIFIC-Studie 33,0% (70 Patienten) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 49,5% (45 Patienten) im BSC-Arm verstorben. Damit zeigte sich unter Durvalumab ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab-Arm zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht erreicht.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab bei 86,5% (95%-KI: 81,1%;90,5%) im Vergleich zu 74,7% unter BSC (95%-KI: 64,2%;82,6%). 24 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab bei 72,8% (95%-KI: 66,2%;78,4%) im Vergleich zu 53,6% unter BSC (95%-KI: 42,5%;63,4%).

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren die Überlegenheit für den Durvalumab-Arm bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben (Abbildung 3). Der Effekt von Durvalumab gegenüber BSC zeigt sich bereits sehr früh durch die sich stark separierenden Verlaufskurven. Zudem bleibt der Vorteil für die Therapie mit Durvalumab über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

Für den co-primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zudem auch für die Gesamtpopulation¹⁵ der PACIFIC-Studie, dass das Risiko zu versterben deutlich und statistisch signifikant reduziert war (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53;0,87]; p=0,0025) [54].

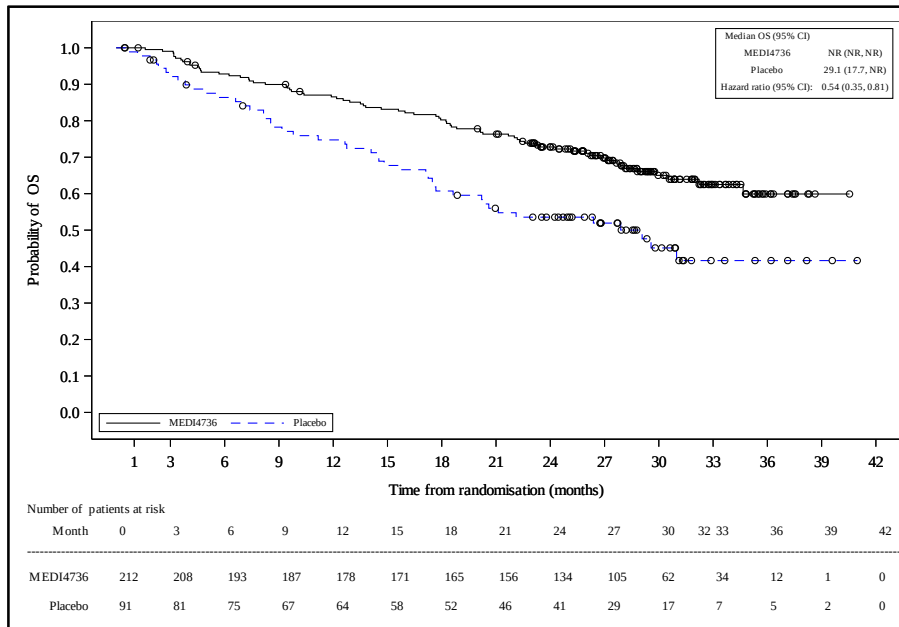


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PD_L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

¹⁵ Gesamtpopulation, bestehend aus Patienten mit jeglicher PD-L1-Expression sowie aus Patienten mit unbekannter PD-L1-Expression

Ergänzende Analysen: Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates

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

PACIFIC-Studie Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PD-L1-Population	212	99 (46,7)	23,9 [17,2;NR]	91	66 (72,5)	5,6 [3,6;11,0]	0,44 [0,31;0,63]; <0,0001

Datenstand: 22.03.2018
 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$
 Analysepopulation: FAS (ITT)
 a: Analyse mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.
 b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine Progression aufwiesen und nicht verstarben oder Patienten, die eine Progression nach zwei oder mehr verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) oder zu Tag 1 zensiert, falls es keine durchgeführte Visite gab. Patienten, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zu Tag 1 zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Tagen nach Baseline.
 c: Kaplan-Meier Methode
 BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; vs.: Versus
 Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

In der PD-L1-Population hatten zum aktuellen Datenschnitt 46,7% (99 Patienten) des Durvalumab-Arms einen Progress oder verstarben im Vergleich zu 72,5% (66 Patienten) im BSC-Arm. Dieser Unterschied war mit einer HR von 0,44 statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,44 [0,31;0,63]; $p < 0,0001$). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab somit um 56% verringert. Die Patienten im BSC-Arm hatten ein solches Ereignis im Median bereits nach 5,6 Monaten, für mit Durvalumab behandelte Patienten lag dies im Median bei 23,9 Monaten und war damit deutlich, statistisch signifikant und klinisch relevant um 18,3 Monate verzögert.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab bei 61,6% (95%-KI: 54,4; 68,0) und unter BSC bei 36,4% (95%-KI: 26,2; 46,7). Der Anteil lebender Patienten ohne Progression 18 Monate nach Randomisierung lag unter einer Therapie mit Durvalumab bei 55,8% (95%-KI: 48,3; 62,6) und unter BSC bei 27,8% (95%-KI: 18,4; 38,0) (Abbildung 4, [1]).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Durvalumab-Arm bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Abbildung 4). Die Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich sehr schnell und der Vorteil für die Therapie mit Durvalumab blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

Für den co-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich auch für die Gesamtpopulation¹⁶ der PACIFIC-Studie, dass das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben deutlich und statistisch signifikant reduziert war (HR [95%-KI]: 0,52 [0,42;0,65]; $p < 0,0001$) [54].

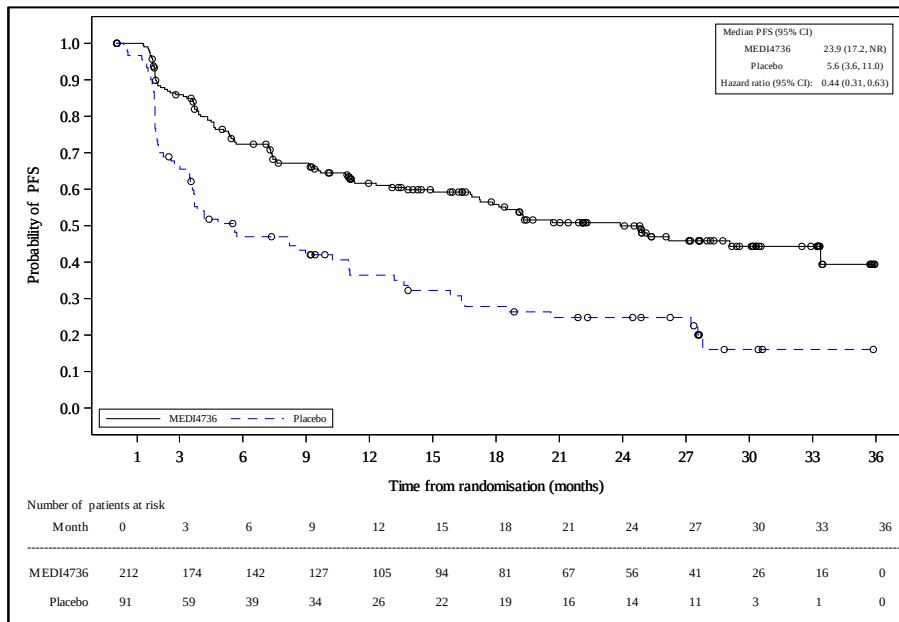


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population)

BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

¹⁶ Gesamtpopulation, bestehend aus Patienten mit jeglicher PD-L1-Expression sowie aus Patienten mit unbekannter PD-L1-Expression

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

PACIFIC-Studie Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC		
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
PD-L1-Population	197	64 (32,5)	85	14 (16,5)	2,46 [1,32;4,85]; 0,0042	2,00 [1,23;3,53]; 0,0037	16,25 [5,26;26,24]; 0,0045

Datenstand: 22.03.2018

PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$

Analysepopulation: Teilpopulation des FAS (ITT) mit messbarer Erkrankung

a: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit den Modelltermen Behandlung, Alter bei Randomisierung (<65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher). Likelihood-Ratio Konfidenzintervalle und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; zweiseitiger p-Wert; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab

b: Anzahl an Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline, Beurteilung gemäß BICR.

c: Anzahl an Patienten mit Ereignis inklusive unbestätigtem Ansprechen.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BICR: Blinded Independent Central Review; BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Die objektive Ansprechrate unter der Durvalumab-Therapie war gegenüber einer Therapie mit BSC statistisch signifikant höher (OR [95%-KI]: 2,46 [1,32;4,85]; p=0,0042). Dies bedeutet, die Chance auf ein Ansprechen war im Durvalumab-Arm mehr als doppelt so hoch wie im BSC-Arm. Insgesamt erreichten 32,5% der Patienten aus dem Durvalumab-Arm ein objektives Ansprechen, im BSC-Arm waren es 16,5%.

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 im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Fernmetastasen – 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 von Fernmetastasen

Studie	Operationalisierung
PACIFIC	Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen Der Endpunkt wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod ohne das Vorliegen von Fernmetastasen. Als Fernmetastase galt jede neue Läsion außerhalb des bestrahlten Gebiets, die durch Bildgebung oder ein Biopsat nachgewiesen wurde. Die Analyse des Endpunktes basierte auf den BICR-Tumordaten gemäß RECIST 1.1. Die Analyse wurde auf dem FAS durchgeführt mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
BICR: Blinded Independent Central Review; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; vs.: Versus	

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 Fernmetastasen 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
PACIFIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Fernmetastasen wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (ohne das Vorliegen von Fernmetastasen). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die PACIFIC-Studie war eine doppelblinde Studie, sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person waren verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch ein BICR. Damit war die Verblindung des Endpunkterhebers gegeben. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt, die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Die Analyse der Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen wurden basierend auf dem FAS durchgeführt. Per Definition schloss das FAS alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, lagen nicht vor, so dass das Verzerrungspotenzial des Endpunkts unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte als niedrig eingestuft wurde.

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 4-19: Ergebnisse für Fernmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen							
PD-L1-population	212	66 (31,1)	NR [26,2;NR]	91	52 (57,1)	17,1 [9,2;20,6]	0,40 [0,26;0,61]; <0,0001
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: FAS (ITT) a: Analyse mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes. b: Patienten, die nicht verstarben und keine Fernmetastasen aufwiesen oder Patienten, die nach zwei oder mehr verpassten Visiten starben oder Fernmetastasen aufwiesen, wurden zur letzten nicht-fehlenden RECIST-Erhebung (Version 1.1) zensiert, oder sie wurden zu Tag 1 zensiert, falls es keine nicht-fehlenden Visiten oder Baseline-Daten gab, außer sie verstarben innerhalb zwei Visiten nach Baseline. c: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für die Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu BSC vor (HR [95%-KI]: 0,40 [0,26;0,61]; $p < 0,0001$). Im Durvalumab-Arm war mit 68,9% ein deutlich größerer Anteil der Patienten ohne die Entwicklung von Fernmetastasen am Leben gegenüber 42,9% der Patienten im BSC-Arm. Die mediane Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen wurde unter Durvalumab noch nicht erreicht, unter BSC waren es 17,1 Monate.

Zudem zeigte sich unter Durvalumab-Behandlung eine niedrigere Inzidenz neuer Metastasen. Während unter Durvalumab 18,4% der Patienten neue Metastasen (gemäß BICR-Auswertung) aufwiesen, waren es unter BSC mit 36,3% nahezu doppelt so viele Patienten. Hirnmetastasen fanden sich unter Durvalumab lediglich bei 4,7% der Patienten (10 Patienten), während auch hier der Anteil an Patienten unter BSC mehr als doppelt so hoch ausfiel (12,1%). Auch in Bezug auf Knochenmetastasen zeigte sich, dass der Anteil an Patienten unter Durvalumab mit 0,9% deutlich niedriger lag als unter BSC-Therapie mit 4,4%.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert diesen Vorteil für die Durvalumab-Therapie (Abbildung 5). Die Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich bereits sehr früh und deutlich. Dieser Effekt zugunsten einer Therapie mit Durvalumab setzt sich im Zeitverlauf fort.

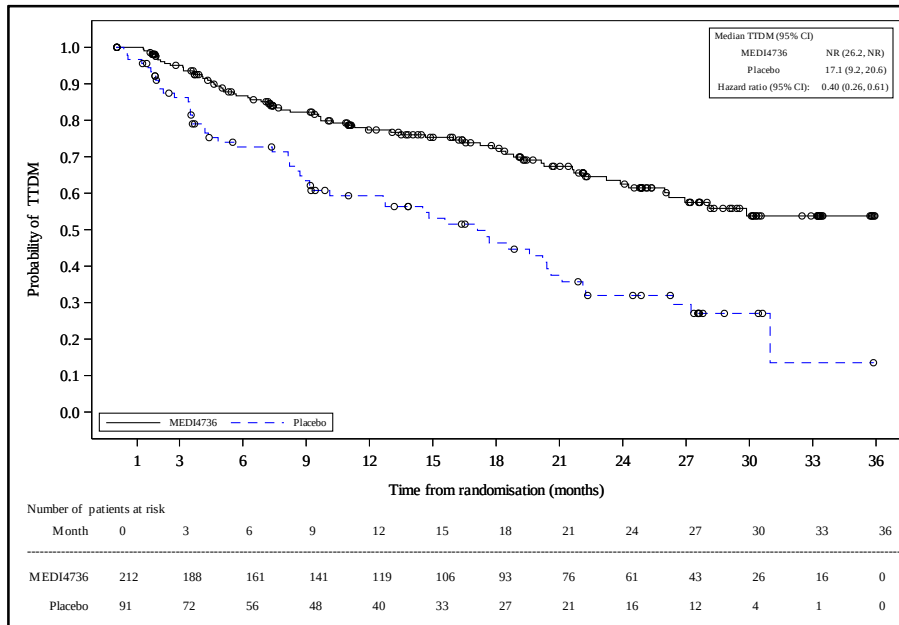


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Fernmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTD: Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

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 im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
PACIFIC	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod Der Endpunkt wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Behandlung oder bis zum Tod. Die Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde analog zu der Analyse des progressionsfreien Überlebens mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes durchgeführt. Die HR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik berechnet. Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; vs.: Versus	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie 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
PACIFIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PACIFIC-Studie wurde der Endpunkt operationalisiert durch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, umfasste also den Zeitraum von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder Tod. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Durch das doppelblinde Studiendesign war auch der Endpunkterheber verblindet. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine

Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Die Analyse der Zeit bis zur Folgetherapie basierte auf dem FAS. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wurde als niedrig eingestuft.

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 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod							
PD-L1-Population	212	108 (50,9)	25,8 [18,7;37,8]	91	63 (69,2)	10,0 [7,0;17,0]	0,51 [0,36;0,73]; 0,0002
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: FAS (ITT) a: Die Analyse basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test (Adjustiert nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes. b: Anzahl an Patienten mit einer ersten Folgetherapie oder Patienten, die verstarben. Der Endpunkt wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Behandlung oder bis zum Tod. c: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab im Vergleich zu BSC (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36;0,73]; p=0,0002). Im Durvalumab-Arm erhielten zum aktuellen Datenschnitt 50,9% der Patienten eine erste Folgetherapie oder verstarben, im BSC-Arm waren es 69,2% der Patienten. Die mediane Zeit

bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Durvalumab 25,8 Monate und war somit um 15,8 Monate länger als im BSC-Arm (10,0 Monate).

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Durvalumab-Arm (Abbildung 6). Die Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich bereits früh und deutlich, der Vorteil für die Therapie mit Durvalumab blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

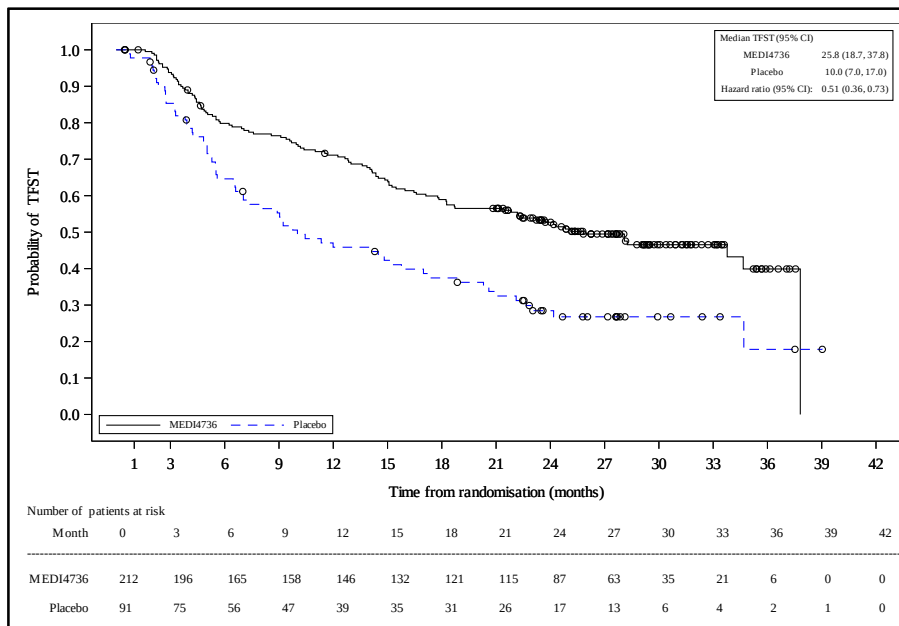


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Die Tabelle 4-23 zeigt die krankheitsbezogene antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation.

Tabelle 4-23: Krankheitsbezogene antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation

PACIFIC-Studie Population	Durvalumab (N=212) n (%)	BSC (N=91) n (%)
PD-L1-Population		
Gesamtzahl Patienten mit krankheitsbezogener antineoplastischer Therapie nach Absetzen der Studienmedikation	81 (38,2)	50 (54,9)
Radiotherapie	31 (14,6)	20 (22,0)
Immuntherapie	18 (8,5)	22 (24,2)
Zytotoxische Chemotherapie	54 (25,5)	29 (31,9)
Systemische Therapie	24 (11,3)	13 (14,3)
Andere	0	0
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: FAS (ITT) BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]		

Insgesamt bekamen 38,2% der Patienten im Durvalumab-Arm (81 Patienten) und 54,9% der Patienten im BSC-Arm (50 Patienten) eine Folgetherapie. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war über beide Arme hinweg eine zytotoxische Chemotherapie (Durvalumab: 25,5%, BSC: 31,9%). Eine Radiotherapie erhielten 14,6% der Patienten aus dem Durvalumab-Arm und 22,0% der Patienten aus dem BSC-Arm. Der Anteil an Patienten mit nachfolgender Immuntherapie betrug im Durvalumab-Arm 8,5% und im BSC-Arm 24,2%. Systemische Therapien kamen bei 11,3% bzw. 14,3% der Patienten im Durvalumab-Arm bzw. im BSC-Arm nach Absetzen der Studienmedikation zum Einsatz, andere Therapien bei keinem der 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 im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
PACIFIC	EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen und Einzelsymptome Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual [25]. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Version 3.0 wurde zu Baseline, alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase und alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase oder bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten ohne bestätigte Krankheitsprogression nach 12-monatiger Behandlungsphase wurde der Fragebogen bis zur bestätigten Krankheitsprogression alle 12 Wochen erhoben. Bei Patienten, die ohne bestätigte Krankheitsprogression die Studienmedikation abbrechen, wurde der Fragebogen alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase, alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase und alle 12 Wochen bis zur bestätigten Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten, die nach der bestätigten Krankheitsprogression die Studienmedikation weiter bekamen, wurde der Fragebogen alle acht Wochen bis zum Absetzen der Studienmedikation erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression abbrechen, wurde der Fragebogen nur noch zu Tag 30 erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet: Symptomskalen: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen Einzelsymptome: • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung

Studie	Operationalisierung
	• Diarrhö Sowie zusätzlich: • Finanzielle Schwierigkeiten Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurde folgende Analyse durchgeführt: • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte) oder Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war. Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Folgende Analysen wurde in Ergänzung in Anhang 4-G dargestellt: • Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer in der nachfolgenden Messung bestätigten Verbesserung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte). Bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen im Abstand von mindestens 14 Tagen. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Die Analyse für die OR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierung bezüglich Behandlung, Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]). Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Das RR und die ARR wurden analysiert unter Verwendung eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells (Adjustierung bezüglich Behandlung, Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]). • Mittlere Änderung der Symptomskalen und Einzelsymptome von Baseline bis 12 Monate oder PD mittels eines MMRM-Modells. Die Analyse basierte auf dem FAS. EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Lungenkarzinom-spezifisches Modul des EORTC und umfasst 13 Fragen zur Erfassung von Symptomen sowie behandlungsbedingter Symptome und Schmerzmedikation. Der EORTC QLQ-LC13 wurde zu Baseline, alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase und alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase oder bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten ohne bestätigte Krankheitsprogression nach 12-monatiger Behandlungsphase wurde der Fragebogen bis zur bestätigten Krankheitsprogression alle 12 Wochen erhoben. Bei Patienten, die ohne bestätigte Krankheitsprogression die Studienmedikation abbrechen, wurde der Fragebogen alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase, alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase und alle 12 Wochen bis zur bestätigten Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten, die nach der bestätigten Krankheitsprogression die Studienmedikation weiter bekamen, wurde der Fragebogen alle acht Wochen bis zum Absetzen der Studienmedikation erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression abbrechen, wurde der Fragebogen nur noch zu Tag 30 erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das

Studie	Operationalisierung
	Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Dabei sollte zunächst der EORTC QLQ-C30 ausgefüllt werden, im Anschluss daran der EORTC QLQ-LC13. Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Symptome betrachtet: • Dyspnoe • Schmerzen in der Brust • Schmerzen im Arm oder in der Schulter • Schmerzen an anderen Stellen des Körpers • Husten • Hämoptyse • Wunden Mund • Dysphagie • Periphere Neuropathie • Haarausfall Für die oben genannten Symptome wurde folgende Analyse durchgeführt: • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte) oder Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-LC13 Messung zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war. Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Folgende Analysen wurde in Ergänzung zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Anhang 4-G dargestellt: • Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer in der nachfolgenden Messung bestätigten Verbesserung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte). Bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen im Abstand von mindestens 14 Tagen. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Die Analyse für die OR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierung bezüglich Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]). Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Das RR und die ARR wurden analysiert unter Verwendung eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells (Adjustierung bezüglich Behandlung, Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]). • Mittlere Änderung der Symptomskalen von Baseline bis 12 Monate oder PD mittels eines MMRM-Modells. Die Analyse basierte auf dem FAS. EQ-5D-5L VAS Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS). Die Werte der VAS Skala reichen von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D-5L den aktuellen Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
	des Patienten wider. Er wurde zu Baseline, alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase und alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase oder bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten ohne bestätigte Krankheitsprogression nach 12-monatiger Behandlungsphase wurde der Fragebogen bis zur bestätigten Krankheitsprogression alle 12 Wochen erhoben. Bei Patienten, die ohne bestätigte Krankheitsprogression die Studienmedikation abbrechen, wurde der Fragebogen alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase, alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase und alle 12 Wochen bis zur bestätigten Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten, die nach der bestätigten Krankheitsprogression die Studienmedikation weiter bekamen, wurde der Fragebogen alle acht Wochen bis zum Absetzen der Studienmedikation erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression abbrechen, wurde der Fragebogen nur noch zu Tag 30 erhoben. Für die VAS des EQ-5D-5L wurde folgende Analyse durchgeführt: • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte: Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L um 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte) oder Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-5L VAS-Messung zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]). Der p-Wert wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 7 Punkte: Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L um 7 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 7 Punkte) oder Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-5L VAS-Messung zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 7 Punkte war. Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]). Der p-Wert wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Folgende Analyse wurde in Ergänzung zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Anhang 4-G dargestellt: • Mittlere Änderung der VAS des EQ-5D-5L von Baseline bis 12 Monate oder PD mittels eines MMRM-Modells. Die Analyse basierte auf dem FAS.
ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: Odds Ratio; PD: Progression; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik und Gesundheitszustand 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
PACIFIC	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Einzelsymptome und finanzielle Auswirkung), EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Durch das doppelblinde Studiendesign in der PACIFIC-Studie war damit die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung des Gesundheitszustands durch die Patienten, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten durchgeführt. Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde für beide Fragebögen basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten der PD-L1-Population in die Analyse ein, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war. Für die VAS des EQ-5D-5L wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 10 bzw. 7 Punkten analysiert. Diese Analysen basierten auf den Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 bzw. ≥ 7 Punkte war.

Insgesamt war die Rücklaufquote für alle drei Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch (Tabelle 4-26), sodass die Daten aussagekräftig und bewertungsrelevant waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Bis einschließlich Woche 48 lag die Rücklaufquote aller Fragebögen in beiden Armen bei ca. 80% oder darüber. Die Patienten-Compliance (Anzahl an Patienten mit einem auswertbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einem weiteren auswertbaren Fragebogen, dividiert durch die erwartete Anzahl an Patienten, mit mindestens einem ausgefüllten Fragebogen zu Baseline, multipliziert mit 100) lag für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-LC13 in beiden Armen bei über 90%. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung und keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Alle erhaltenen Fragebögen gingen vollständig in die Auswertung ein. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-26: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L (FAS)

PACIFIC-Studie Mess-instrument Zeitpunkt	Durvalumab (N=212)			BSC (N=91)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Compliance -Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Compliance -Rate (%)
EORTC QLQ-C30						
Baseline	212	212	100,0	91	89	97,8
Woche 4	210	199	94,8	87	85	97,7
Woche 8	206	177	85,9	84	73	86,9
Woche 16	187	159	85,0	68	61	89,7
Woche 24	164	142	86,6	57	48	84,2
Woche 32	158	130	82,3	49	45	91,8
Woche 40	154	124	80,5	44	40	90,9
Woche 48	145	122	84,1	38	33	86,8
Woche 60	139	92	66,2	36	27	75,0
Woche 72	137	85	62,0	36	19	52,8
Woche 84	132	77	58,3	36	17	47,2
Woche 96	126	65	51,6	35	18	51,4
Woche 108	106	53	50,0	30	14	46,7
Woche 120	79	44	55,7	22	10	45,5
Woche 132	48	27	56,3	14	5	35,7
Woche 144	32	20	62,5	6	4	66,7
Woche 156	15	10	66,7	4	2	50,0
Woche 168	2	0	0	2	1	50,0

PACIFIC-Studie Mess-instrument Zeitpunkt	Durvalumab (N=212)			BSC (N=91)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Compliance -Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Compliance -Rate (%)
Tag 30 FU	54	32	59,3	43	23	53,5
Gesamt	2306	1770	76,8	782	614	78,5
EORTC QLQ-LC13						
Baseline	212	210	99,1	91	90	98,9
Woche 4	210	197	93,8	87	85	97,7
Woche 8	206	177	85,9	84	74	88,1
Woche 16	187	158	84,5	68	61	89,7
Woche 24	164	142	86,6	57	47	82,5
Woche 32	158	130	82,3	49	45	91,8
Woche 40	154	124	80,5	44	39	88,6
Woche 48	145	121	83,4	38	33	86,8
Woche 60	139	91	65,5	36	27	75,0
Woche 72	137	85	62,0	36	19	52,8
Woche 84	132	76	57,6	36	17	47,2
Woche 96	126	65	51,6	35	18	51,4
Woche 108	106	53	50,0	30	14	46,7
Woche 120	79	42	53,2	22	10	45,5
Woche 132	48	27	56,3	14	5	35,7
Woche 144	32	20	62,5	6	4	66,7
Woche 156	15	10	66,7	4	2	50,0
Woche 168	2	0	0	2	1	50,0
Tag 30 FU	54	32	59,3	43	23	53,5
Gesamt	2306	1760	76,3	782	614	78,5
EQ-5D-5L						
Baseline	212	212	100,0	91	90	98,9
Woche 4	210	199	94,8	87	85	97,7
Woche 8	206	177	85,9	84	74	88,1
Woche 16	187	159	85,0	68	61	89,7
Woche 24	164	142	86,6	57	48	84,2
Woche 32	158	128	81,0	49	45	91,8
Woche 40	154	125	81,2	44	40	90,9
Woche 48	145	122	84,1	38	33	86,8
Woche 60	139	91	65,5	36	27	75,0

PACIFIC-Studie Mess-instrument Zeitpunkt	Durvalumab (N=212)			BSC (N=91)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Compliance -Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Compliance -Rate (%)
Woche 72	137	86	62,8	36	19	52,8
Woche 84	132	77	58,3	36	17	47,2
Woche 96	126	65	51,6	35	18	51,4
Woche 108	106	53	50,0	30	14	46,7
Woche 120	79	44	55,7	22	10	45,5
Woche 132	48	27	56,3	14	5	35,7
Woche 144	32	20	62,5	6	4	66,7
Woche 156	15	10	66,7	4	2	50,0
Woche 168	2	0	0	2	1	50,0
Tag 30 FU	54	32	59,3	43	23	53,5
Gesamt	2.306	1.769	76,7	782	616	78,8
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: FAS (ITT) BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; FU: Follow-up; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]						

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 4-27: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Mess-instrument Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	HR ^d [95%-KI]; p-Wert ^e
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen							
Fatigue							
PD-L1-Population	206	127 (61,7)	3,7 [2,9;7,4]	88	61 (69,3)	3,8 [2,2;5,7]	0,82 [0,60;1,12]; 0,204

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	HR ^d [95%-KI]; p-Wert ^e
Übelkeit und Erbrechen							
PD-L1-Population	212	81 (38,2)	NR [19,4;NR]	89	36 (40,4)	20,6 [9,5;NR]	0,86 [0,58;1,29]; 0,450
Schmerzen							
PD-L1-Population	211	136 (64,5)	5,5 [3,7;9,2]	88	57 (64,8)	4,8 [2,3;7,6]	0,86 [0,63;1,19]; 0,340
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome							
Dyspnoe							
PD-L1-Population	204	122 (59,8)	5,6 [3,7;9,0]	87	54 (62,1)	4,2 [2,0;9,2]	0,89 [0,64;1,24]; 0,471
Schlaflosigkeit							
PD-L1-Population	203	117 (57,6)	9,2 [4,6;11,2]	89	49 (55,1)	9,2 [3,8;11,1]	0,95 [0,68;1,35]; 0,782
Appetitverlust							
PD-L1-Population	201	97 (48,3)	14,0 [7,4;32,9]	88	33 (37,5)	33,4 [9,8;NR]	1,24 [0,83;1,89]; 0,313
Verstopfung							
PD-L1-Population	206	82 (39,8)	30,2 [19,2;NR]	88	40 (45,5)	16,8 [9,2;33,3]	0,77 [0,53;1,15]; 0,184
Diarrhö							
PD-L1-Population	212	88 (41,5)	22,0 [11,2;NR]	89	41 (46,1)	16,5 [7,4;25,2]	0,84 [0,58;1,24]; 0,371
Finanzielle Schwierigkeiten							
PD-L1-Population	195	67 (34,4)	NR [25,1;NR]	88	34 (38,6)	20,6 [9,8;NR]	0,77 [0,51;1,18]; 0,211
EORTC QLQ-LC13							
Dyspnoe							
PD-L1-Population	208	156 (75,0)	2,0 [1,9;3,7]	89	60 (67,4)	3,7 [1,9;5,7]	1,15 [0,85;1,57]; 0,371
Schmerzen in der Brust							
PD-L1-Population	206	95 (46,1)	17,2 [9,2;NR]	89	42 (47,2)	7,4 [4,2;NR]	0,88 [0,61;1,28]; 0,487
Schmerzen im Arm oder in der Schulter							
PD-L1-Population	209	110 (52,6)	10,3 [7,3;16,6]	89	42 (47,2)	9,3 [3,7;NR]	0,96 [0,67;1,39]; 0,831

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	HR ^d [95%-KI]; p-Wert ^e
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers							
PD-L1-Population	206	106 (51,5)	9,2 [5,6;16,9]	88	58 (65,9)	5,6 [3,7;7,4]	0,67 [0,48;0,93]; 0,015
Husten							
PD-L1-Population	199	118 (59,3)	5,6 [3,8;7,4]	83	55 (66,3)	5,5 [3,7;7,5]	0,94 [0,68;1,33]; 0,693
Hämoptyse							
PD-L1-Population	210	49 (23,3)	NR [NR;NR]	90	25 (27,8)	NR [23,7;NR]	0,70 [0,43;1,16]; 0,147
Wunder Mund							
PD-L1-Population	207	85 (41,1)	22,2 [14,1;NR]	90	30 (33,3)	27,7 [14,8;NR]	1,14 [0,76;1,78]; 0,545
Dysphagie							
PD-L1-Population	201	59 (29,4)	NR [27,9;NR]	84	26 (31,0)	29,6 [16,8;NR]	0,85 [0,54;1,38]; 0,489
Periphere Neuropathie							
PD-L1-Population	207	110 (53,1)	9,2 [5,6;13,8]	89	47 (52,8)	7,9 [4,0;16,8]	0,99 [0,71;1,42]; 0,980
Haarausfall							
PD-L1-Population	185	49 (26,5)	NR [NR;NR]	82	27 (32,9)	29,6 [14,8;NR]	0,73 [0,46;1,19]; 0,202
EQ-5D-5L							
EQ-5D-5L VAS (MID: 7 Punkte)							
PD-L1-Population	212	118 (55,7)	9,1 [5,5;13,8]	90	49 (54,4)	6,1 [3,8;11,4]	0,98 [0,70;1,38]; 0,854

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	HR ^d [95%-KI]; p-Wert ^e
EQ-5D-5L VAS (MID: 10 Punkte)							
PD-L1-Population	212	115 (54,2)	9,2 [5,6;19,3]	90	47 (52,2)	6,1 [3,8;13,6]	1,01 [0,72;1,44]; 0,996
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13: FAS (ITT), Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte Analysepopulation EQ-5D-5L VAS: FAS (ITT), Patienten mit Baseline-Score ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte a: Anzahl an Patienten mit einem Baseline-Score ≤ 90 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (EQ-5D-5L VAS). b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. c: Kaplan-Meier Methode d: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. e: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung

EORTC QLQ-C30

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für keine der Symptomskalen und für kein Einzelsymptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 7 bis Abbildung 15 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich nicht wesentlich und lagen nahe beieinander. Dies verdeutlicht, dass die Symptomatik unter einer Therapie mit Durvalumab vergleichbar ist zu der unter einer Therapie mit BSC.

EORTC QLQ-LC13

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,93]; $p=0,015$). Die Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers trat bei Patienten unter Durvalumab weniger häufig auf, als bei Patienten unter BSC. Zudem trat eine erstmalige Verschlechterung unter Durvalumab statistisch signifikant später auf.

Für alle weiteren Symptome des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Husten, Hämoptyse, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Haarausfall) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC.

In Abbildung 16 bis Abbildung 25 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptome des EORTC QLQ-LC13 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers illustriert den Vorteil für den Durvalumab-Arm (Abbildung 19); Die Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich sehr schnell und der Vorteil für die Therapie mit Durvalumab blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten. Für alle anderen Symptome separierten sich die Kaplan-Meier-Kurven nicht wesentlich und lagen nah beieinander.

EQ-5D-5L VAS

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung sowohl bei Verwendung einer MID von 7 Punkten als auch bei Verwendung einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Abbildung 26 bis Abbildung 27 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die VAS des EQ-5D-5L dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich nicht wesentlich und lagen nahe beieinander.

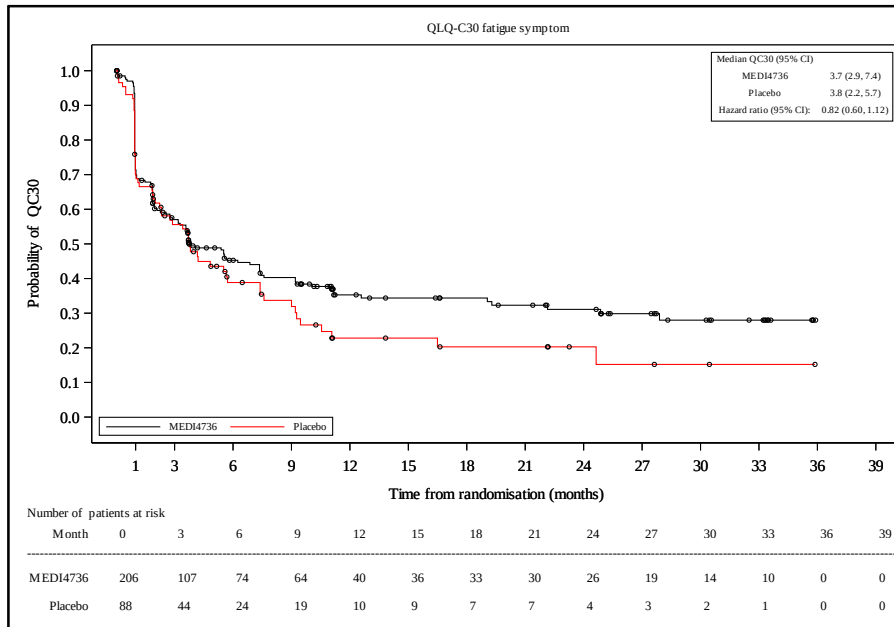


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

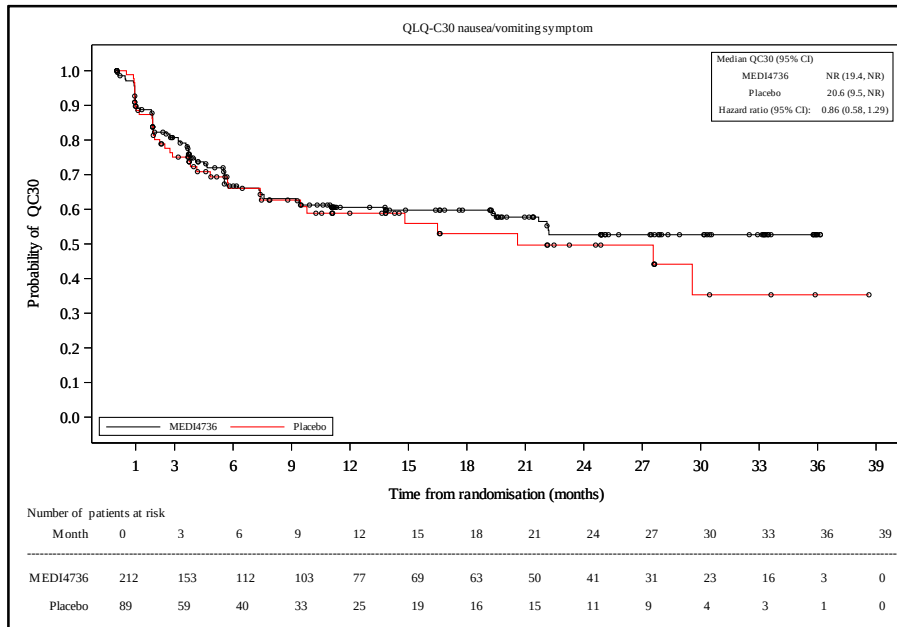


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

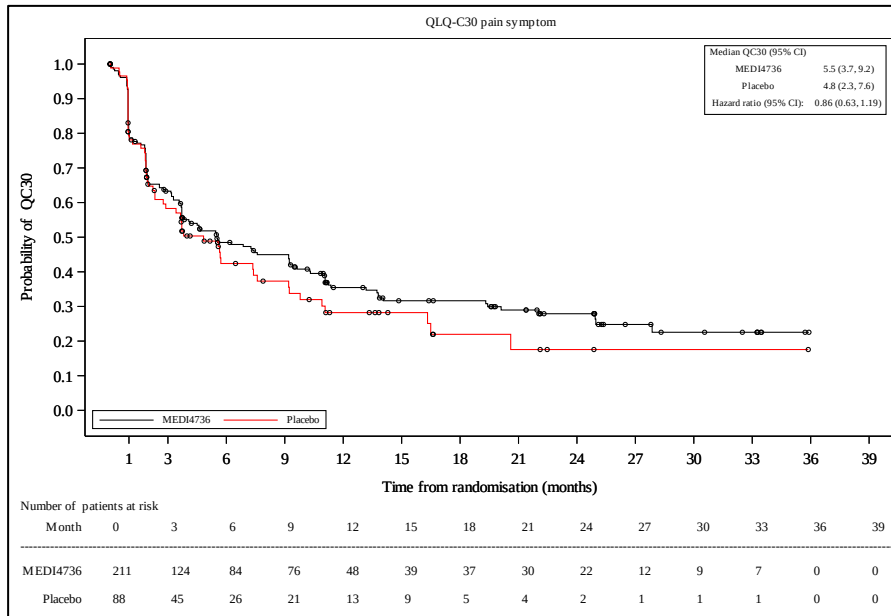


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

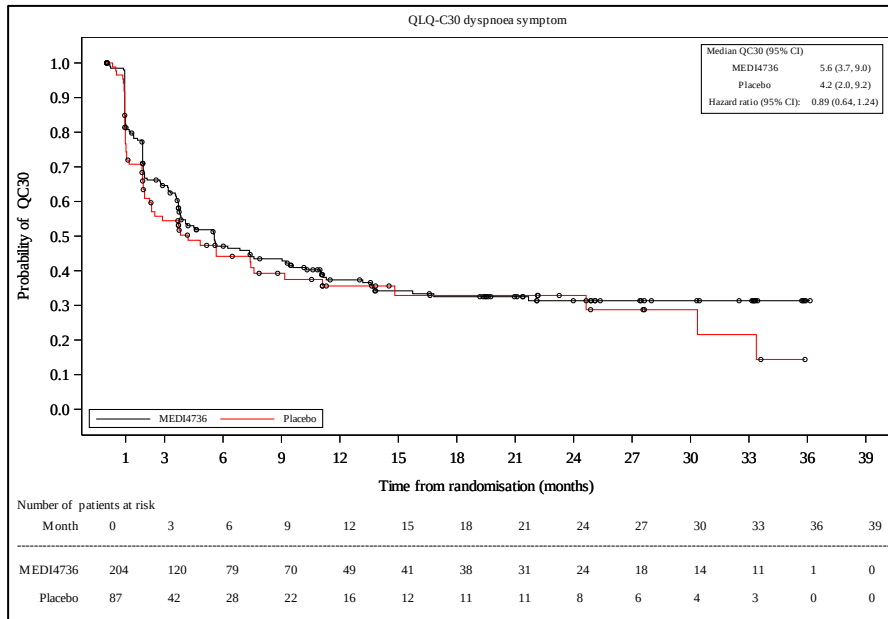


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

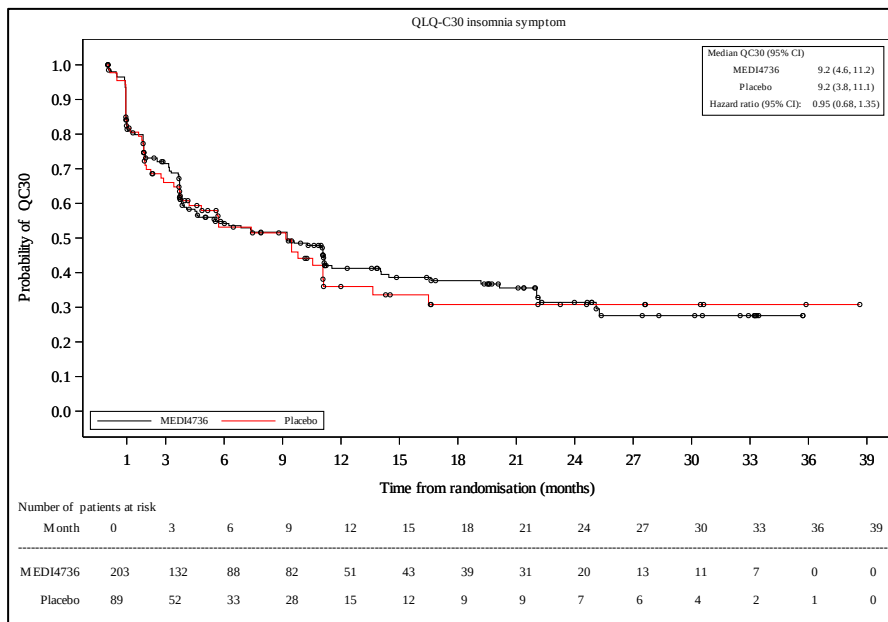


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

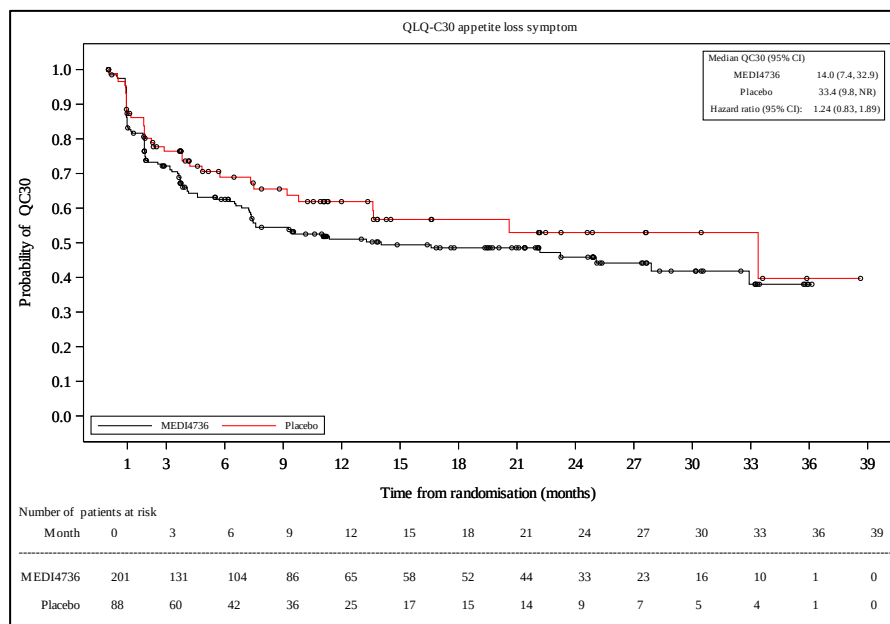


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

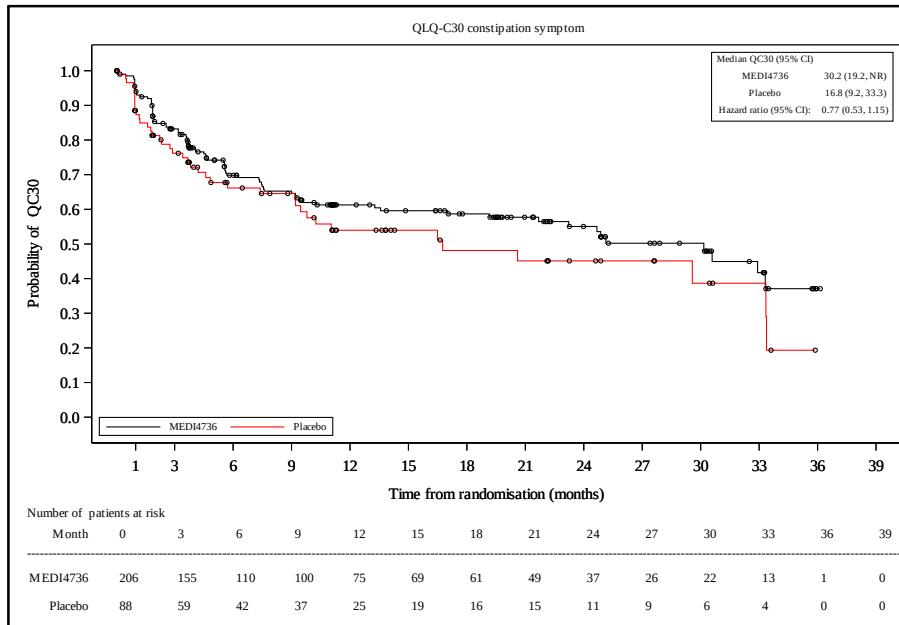


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

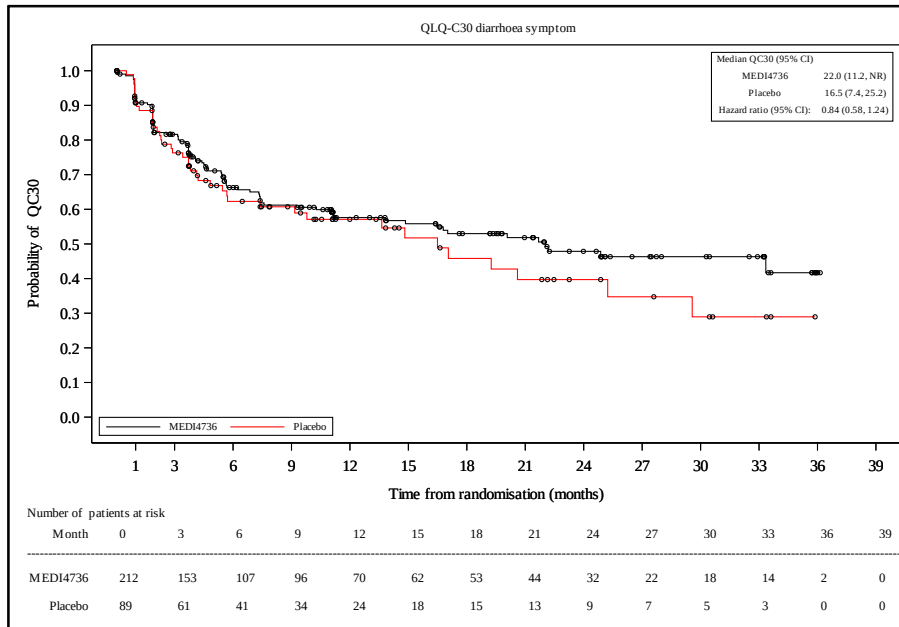


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

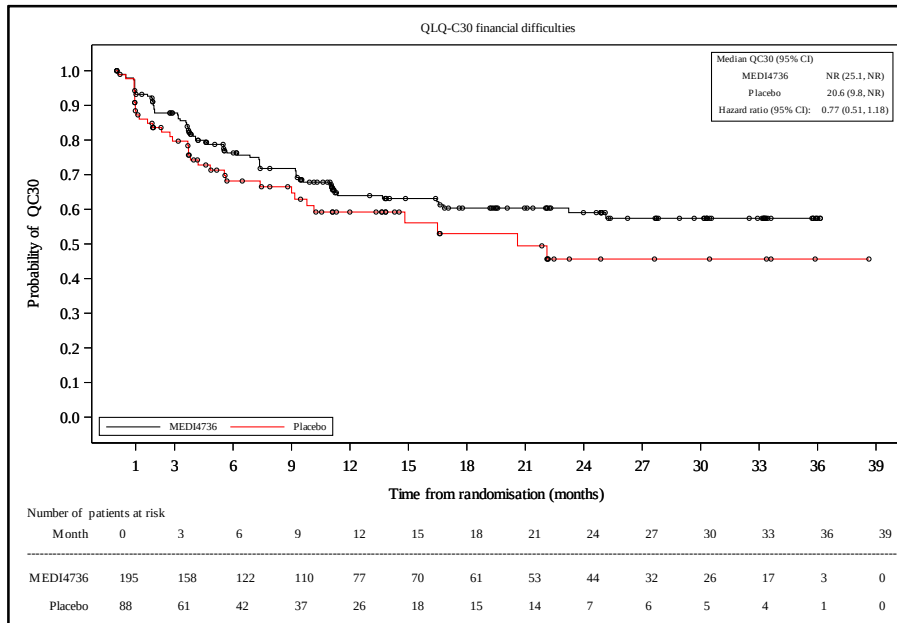


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

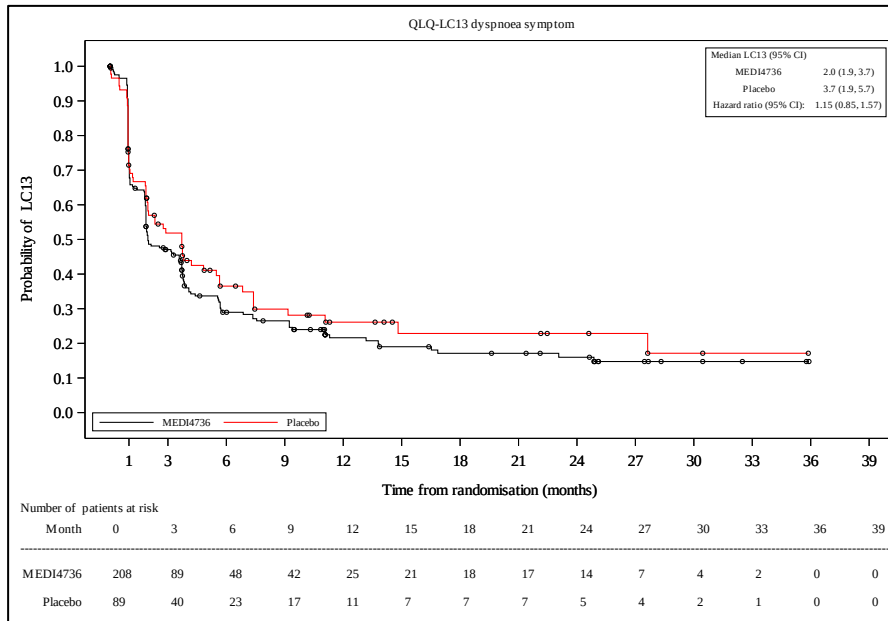


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

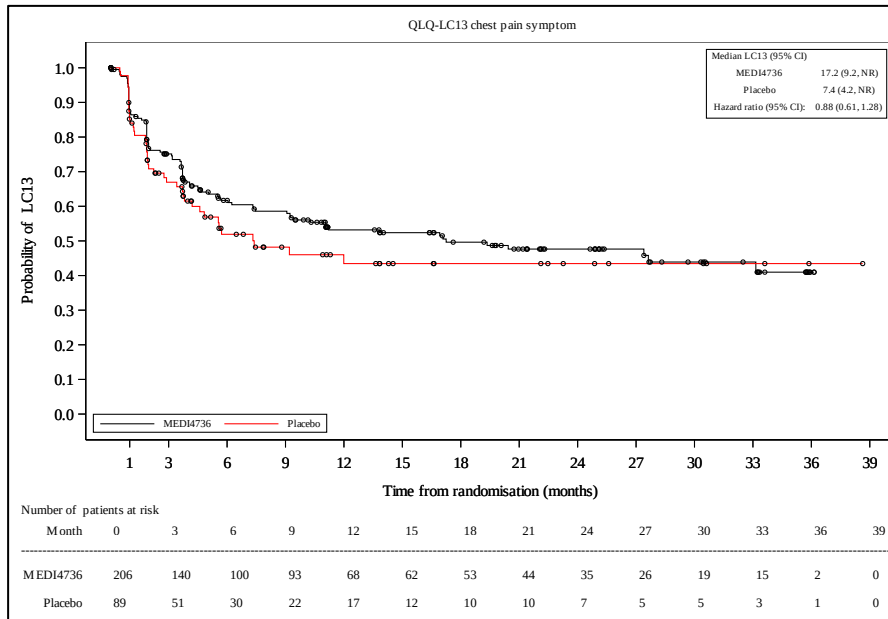


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

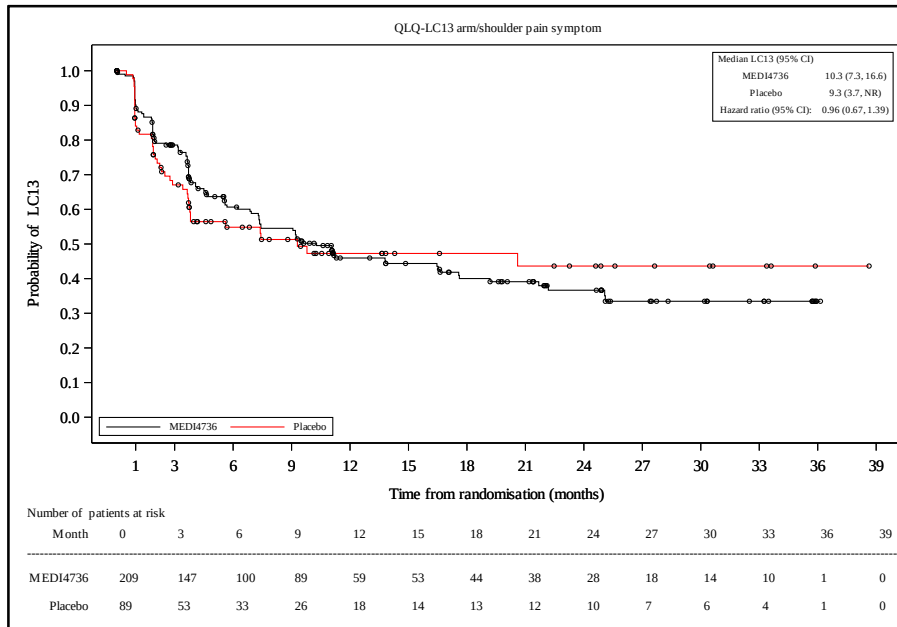


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

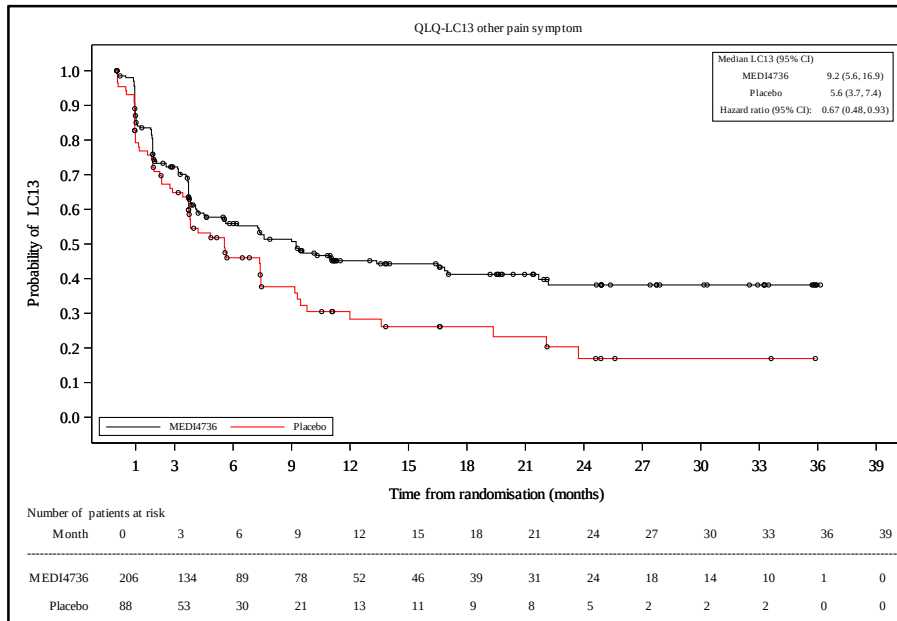


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

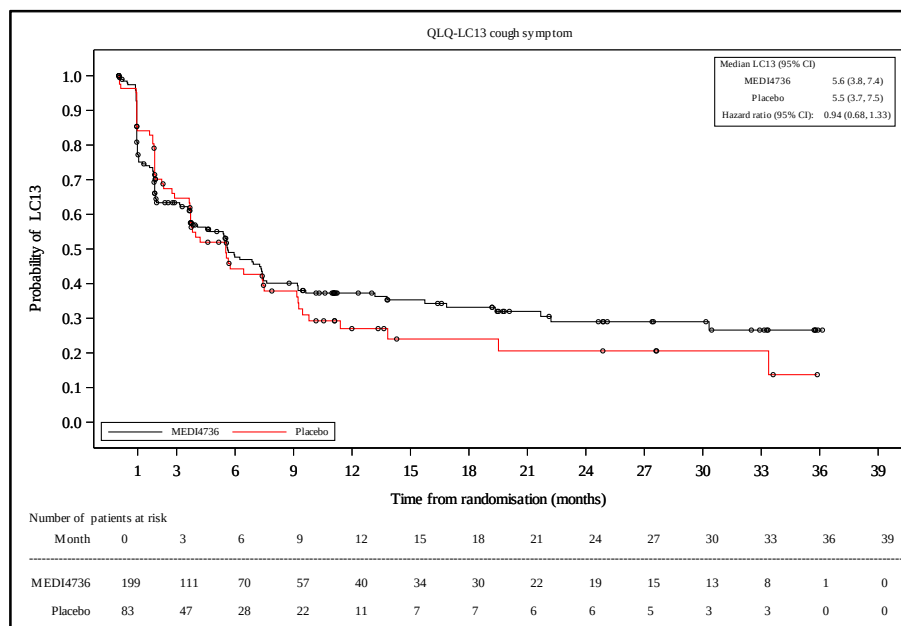


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

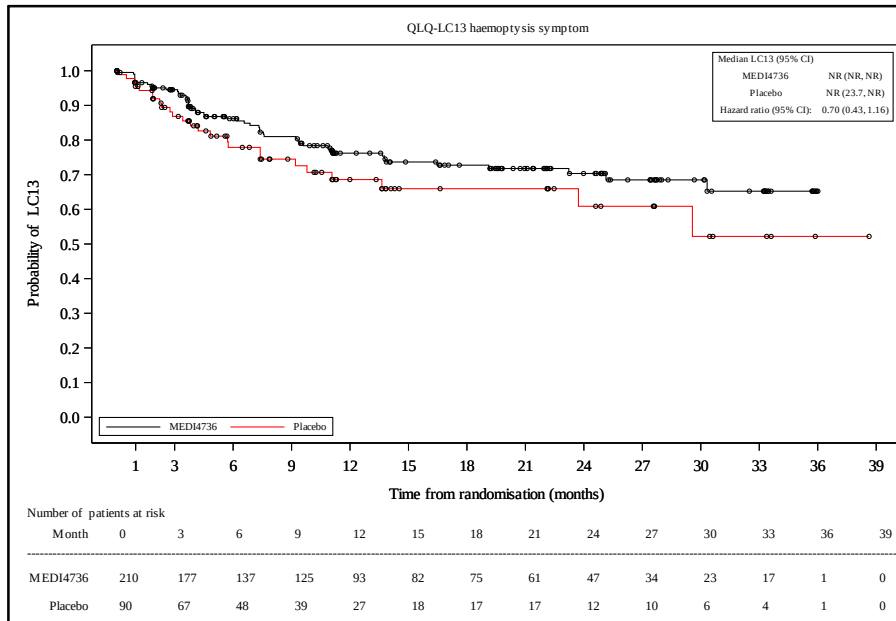


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Hämoptyse des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

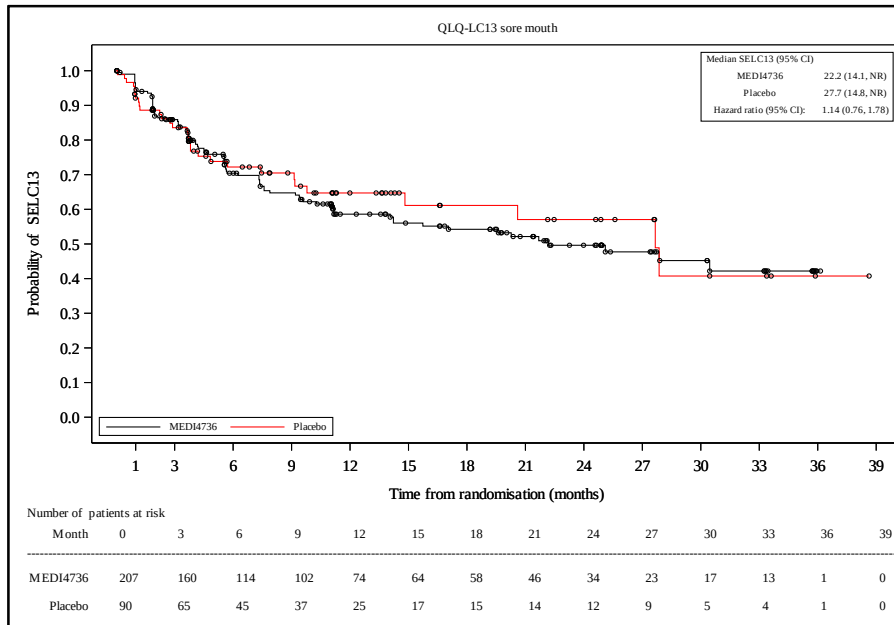


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

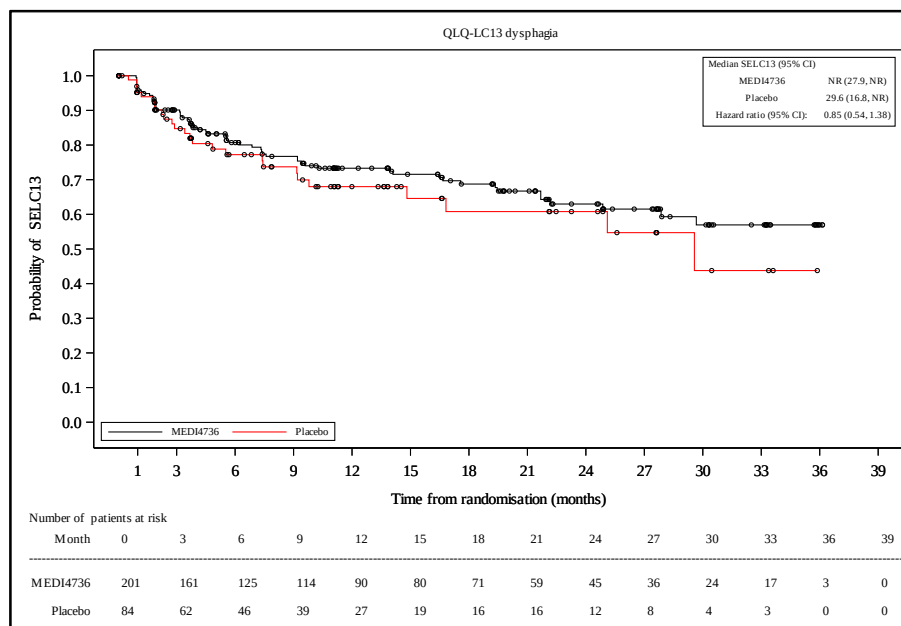


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

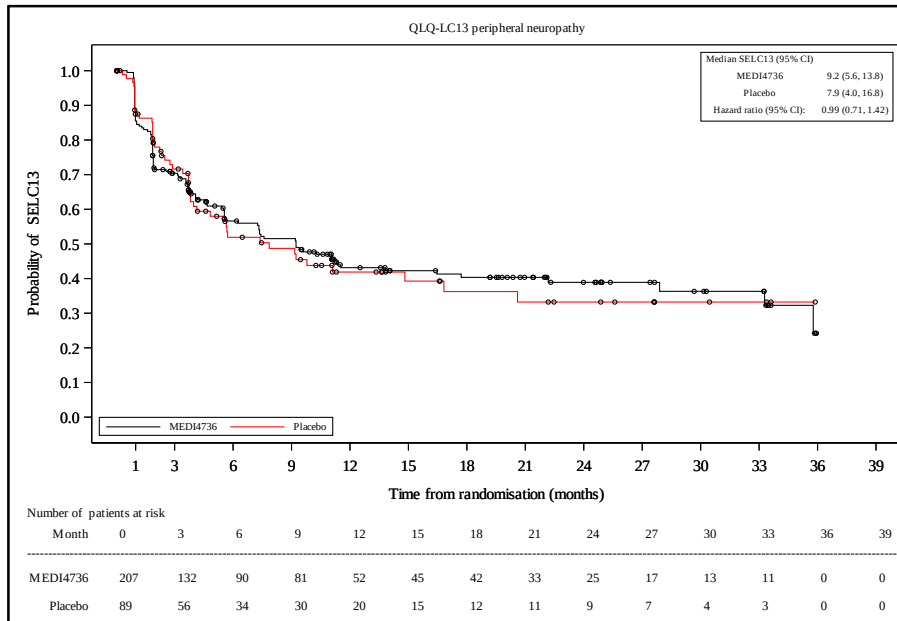


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

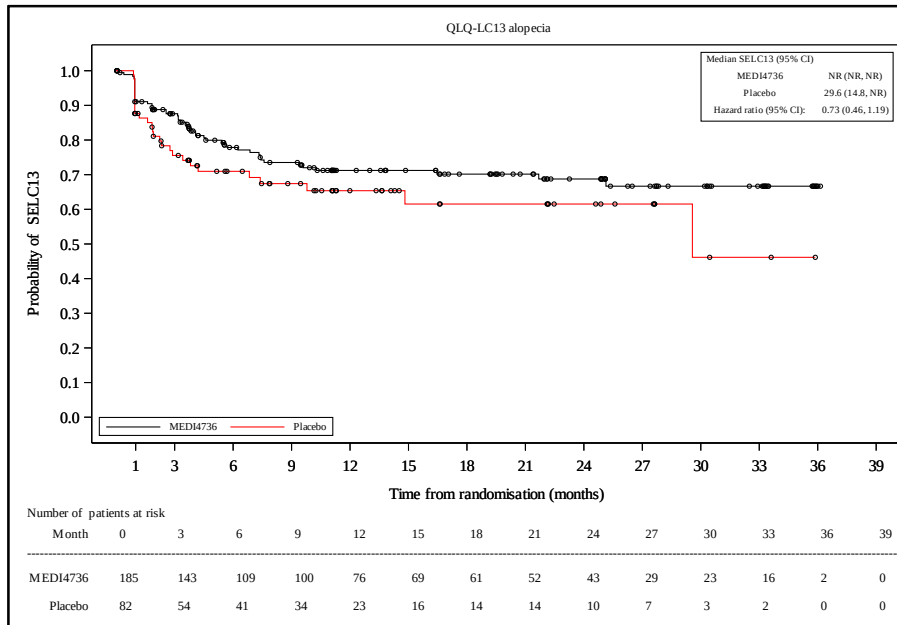


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Haarausfall des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

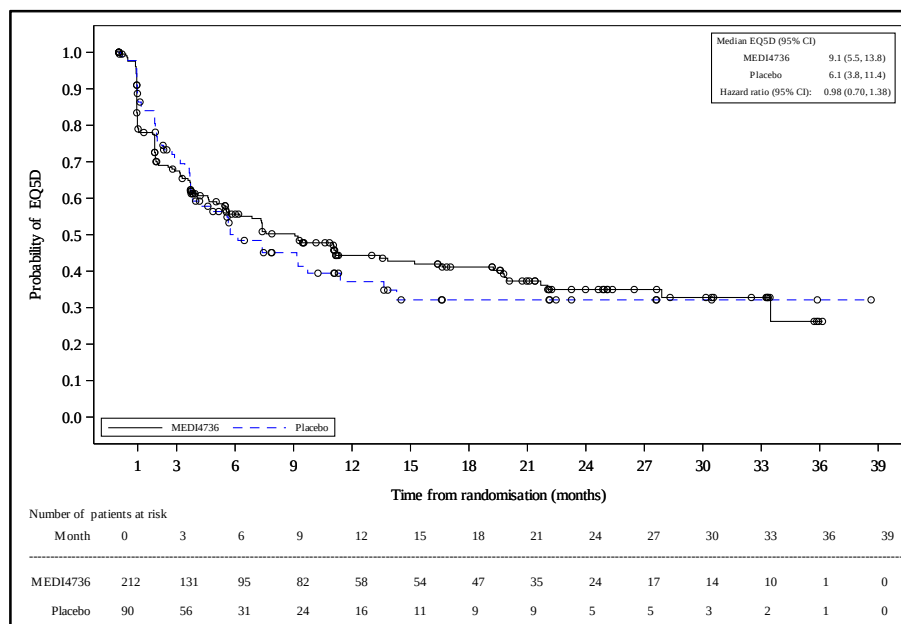


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 7 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

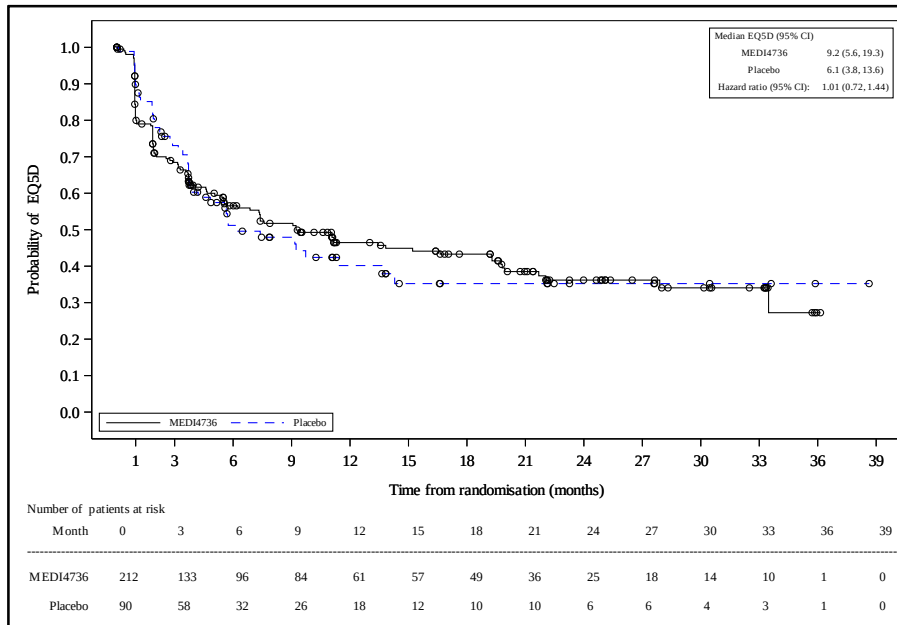


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Analyse der Verbesserungsrate

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Die Ergebnisse für die Verbesserungsrate sind jeweils in Anhang 4-G dargestellt.

Für die Einzelsymptome Appetitverlust und Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30 lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab hinsichtlich der Verbesserung um mindestens 10 Punkte vor (Appetitverlust: OR [95%-KI]: 2,31 [1,00;5,38]; $p=0,0487$; Diarrhö: OR [95%-KI]: 4,50 [1,23;18,60]; $p=0,0228$). Für alle weiteren Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Verbesserungsrate.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Symptome Haarausfall und Hämoptyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Durvalumab (Haarausfall: OR [95%-KI]: 3,13 [1,37;7,25]; $p=0,0068$; Hämoptyse: OR [95%-KI]: 19,34 [1,68;750,73]; $p=0,0158$). Für alle weiteren Symptome des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Verbesserungsrate.

Analyse zum Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM-Modell

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS

Die Ergebnisse für die Analyse mittels MMRM-Modell sind jeweils in Anhang 4-G dargestellt.

Für sieben der neun Symptome des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Lediglich für die Symptome Dyspnoe und Fatigue zeigte sich für die MMRM-Analyse ein statistisch signifikanter jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Durvalumab (Dyspnoe: Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: 5,28 [0,52;10,04]; $p=0,0299$; standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95%-KI]: 0,27 [0,02;0,53]; $p=0,0337$; Fatigue: MWD [95%-KI]: 4,03 [0,13;7,92]; $p=0,0426$; SMD [95%-KI]: 0,25 [0,00;0,51]; $p=0,0489$).

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und für den EQ-5D-5L VAS zeigten sich in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

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 im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 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 4-28: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PACIFIC	EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstaus. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [25]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen sind mit einem besseren

Studie	Operationalisierung
	Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome sind höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Version 3.0 wurde zu Baseline, alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase und alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase oder bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten ohne bestätigte Krankheitsprogression nach 12-monatiger Behandlungsphase wurde der Fragebogen bis zur bestätigten Krankheitsprogression alle 12 Wochen erhoben. Bei Patienten, die ohne bestätigte Krankheitsprogression die Studienmedikation abbrechen, wurde der Fragebogen alle vier Wochen während der ersten acht Wochen der Behandlungsphase, alle acht Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase und alle 12 Wochen bis zur bestätigten Krankheitsprogression erhoben. Bei Patienten, die nach der bestätigten Krankheitsprogression die Studienmedikation weiter bekamen, wurde der Fragebogen alle acht Wochen bis zum Absetzen der Studienmedikation erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression abbrechen, wurde der Fragebogen nur noch zu Tag 30 erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die folgenden Funktionsskalen betrachtet: • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus wurde folgende Analyse durchgeführt: • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus um 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte) oder Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus aufwiesen und nicht gestorben sind, werden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30 Messung zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, die zu Baseline einen Score ≥ 10 aufwiesen. Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Folgende Analyse wurde in Ergänzung zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Anhang 4-G dargestellt: • Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer in der nachfolgenden Messung bestätigten Verbesserung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte). Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, die zu Baseline einen Score ≤ 90 aufwiesen. Die Analyse für die OR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die ARR wurden analysiert unter Verwendung eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells.

Studie	Operationalisierung
	Mittlere Änderung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus von Baseline bis 12 Monate oder PD mittels eines MMRM-Modells. Die Analyse basierte auf dem FAS.
ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: Odds Ratio; PD: Progression; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
PACIFIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als gering eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Durch das doppelblinde Studiendesign in der PACIFIC-Studie war damit die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten durchgeführt. Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war.

Insgesamt lag die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen in beiden Behandlungsarmen bei über 80% (Tabelle 4-26), sodass die Daten aussagekräftig und bewertungsrelevant waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Bis einschließlich Woche 48 lag die Rücklaufquote des Fragebogens in beiden Armen bei ca. 80% oder darüber. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung und keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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 4-30: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	HR ^d [95%-KI]; p-Wert ^e
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus							
PD-L1-Population	210	118 (56,2)	9,2 [5,5;11,2]	89	43 (48,3)	10,9 [5,7;NR]	1,16 [0,82;1,67]; 0,420
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen							
Physische Funktion							
PD-L1-Population	212	111 (52,4)	10,9 [5,5;21,7]	89	44 (49,4)	9,2 [5,7;21,8]	1,05 [0,74;1,51]; 0,784
Rollenfunktion							
PD-L1-Population	206	124 (60,2)	5,6 [3,7;7,4]	88	53 (60,2)	7,4 [3,7;9,2]	0,96 [0,69;1,34]; 0,794
Kognitive Funktion							
PD-L1-Population	212	120 (56,6)	7,3 [4,1;9,9]	89	48 (53,9)	9,3 [3,8;14,8]	1,04 [0,74;1,47]; 0,861

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	N ^a	n ^b (%)	Median ^c in Monaten [95%-KI]	HR ^d [95%-KI]; p-Wert ^e
Emotionale Funktion							
PD-L1-Population	210	94 (44,8)	17,1 [9,4;36,1]	89	46 (51,7)	9,5 [5,7;19,5]	0,72 [0,50;1,05]; 0,079
Soziale Funktion							
PD-L1-Population	209	102 (48,8)	11,1 [7,6;27,6]	89	45 (50,6)	9,2 [5,7;16,3]	0,99 [0,69;1,43]; 0,947
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: FAS (ITT), Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte a: Anzahl an Patienten mit einem Baseline-Score ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-C30). b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. c: Kaplan-Meier Methode d: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. e: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥ 65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung

EORTC QLQ-C30- Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich auch für keine der Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 28 bis Abbildung 33 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes separierten sich nicht wesentlich und lagen nahe beieinander. Dies verdeutlicht, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen beiden Therapien besteht.

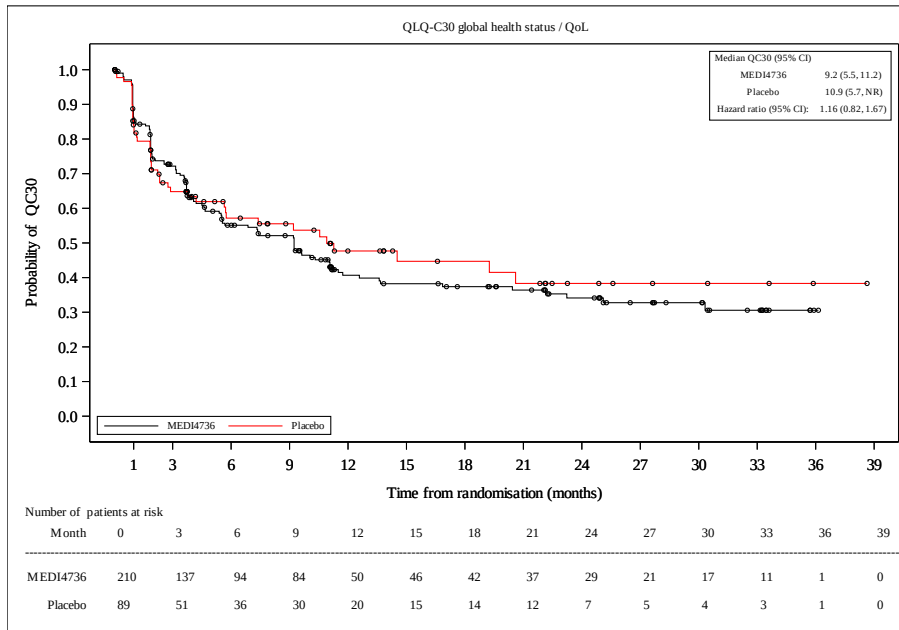


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

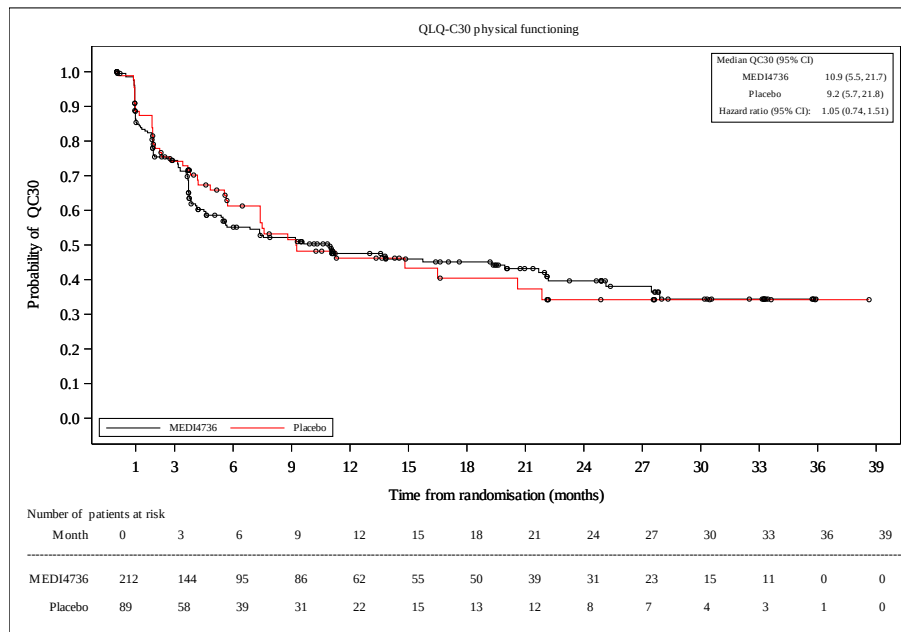


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

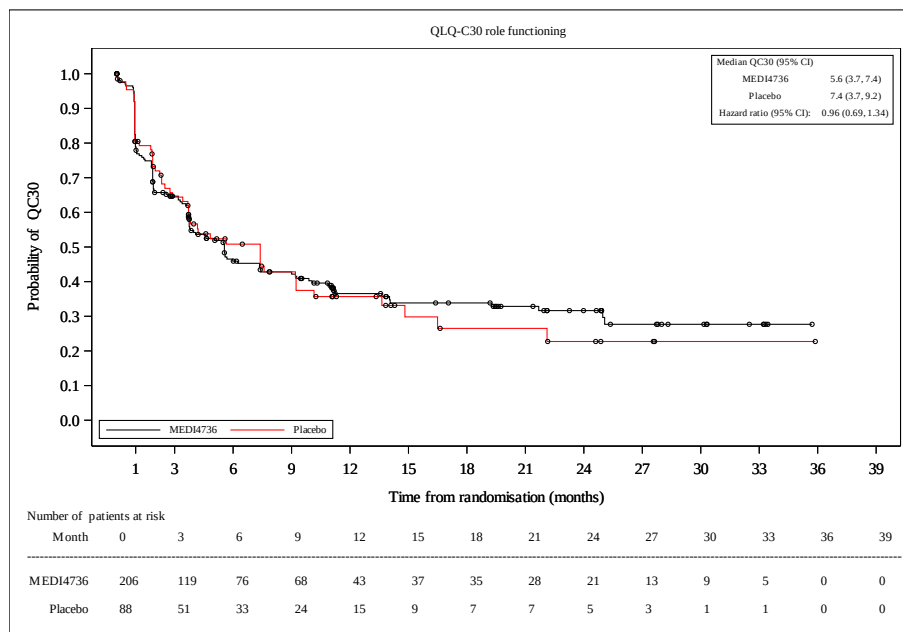


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

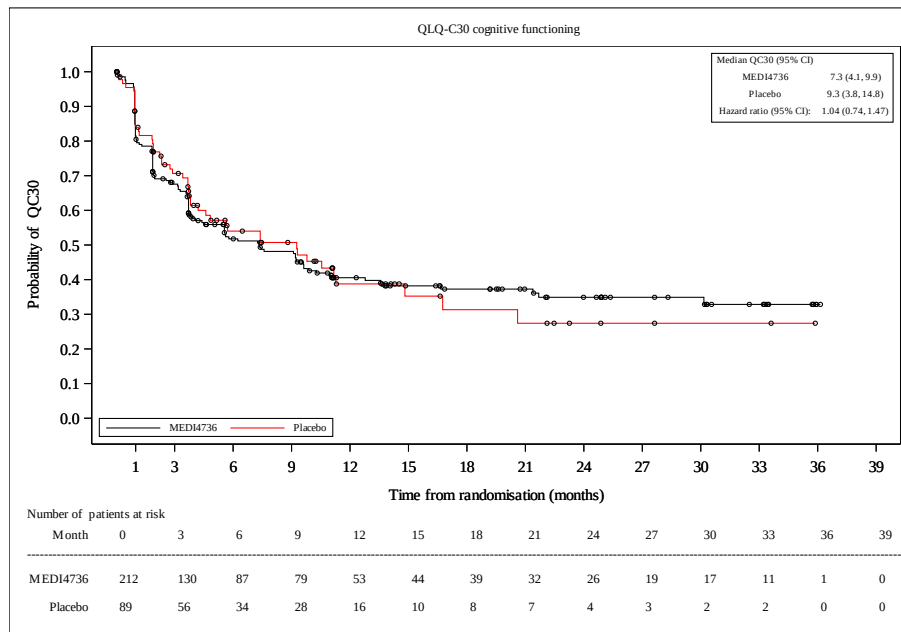


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

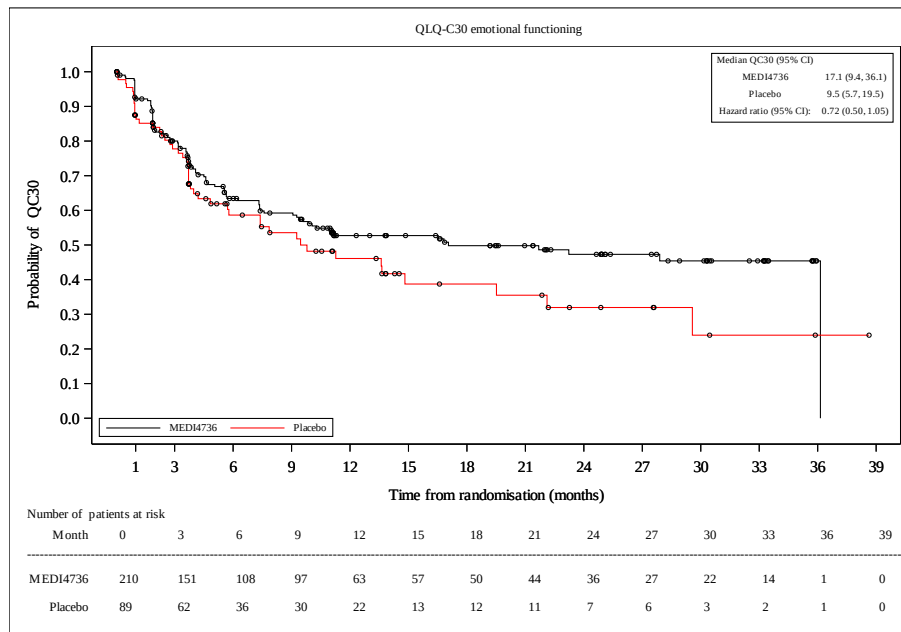


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

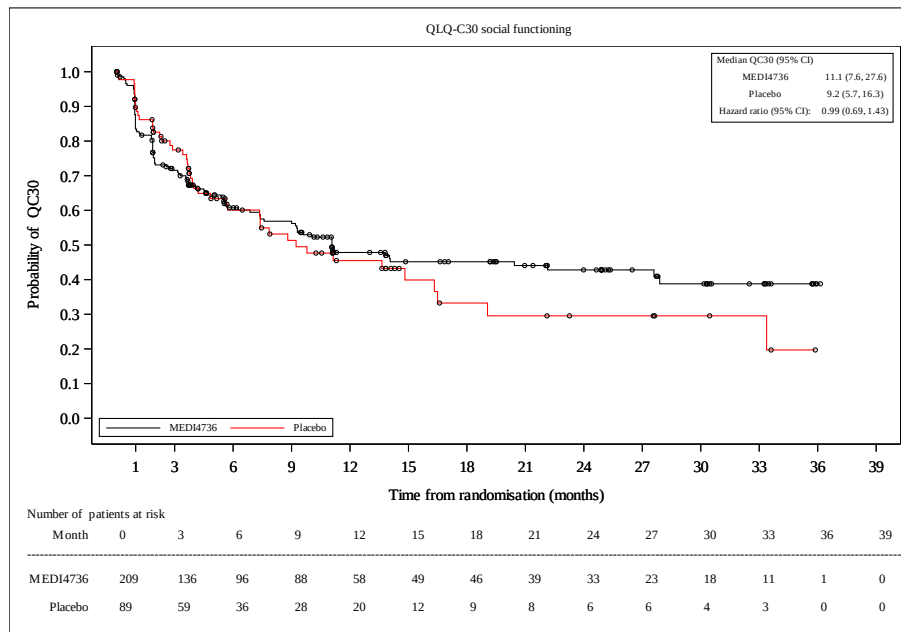


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Analyse der Verbesserungsrate

EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

Die Ergebnisse für die Verbesserungsrate sind jeweils in Anhang 4-G dargestellt.

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Analyse der Verbesserungsrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Analyse mittels MMRM-Modell

EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

Die Ergebnisse für die Analyse mittels MMRM-Modell sind jeweils in Anhang 4-G dargestellt.

Für die Analyse mittels MMRM-Modell zeigte sich ebenfalls hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. 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 im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 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 4-31: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PACIFIC	Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 19.1, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.03. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung (inklusive Radiotherapie, exklusive palliative Radiotherapie) auftraten. Folgende Ereignisse wurden dargestellt: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 (Es wurde jeweils der maximale Schweregrad berücksichtigt mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE Grad 5. Falls ein Patient neben einem unerwünschten Ereignis vom CTCAE Grad 5 zusätzlich ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE Grad 3 oder 4 aufwies, so wurde dieser Patient in dieser Analyse berücksichtigt.) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse: • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Studie	Operationalisierung
	• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert^a durch den Sponsor) • Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (adjudiziert^a durch den Sponsor) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 (adjudiziert^a durch den Sponsor) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (adjudiziert^a durch den Sponsor) Auswertungen nach SOC und PT bzw. nach Kategorien: • Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) • Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert^a durch den Sponsor) nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Folgende statistische Analysen wurden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführt: • Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet, die p-Werte basierten auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. • IDV: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor. KI und Tests basierten auf der Profil-Likelihood. • Häufigkeitsauswertungen mittels OR, RR und ARR: Die Effektmaße OR, RR und ARR wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells berechnet. Als primäre Analyse wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses herangezogen. ID und IDV wurden ergänzend dargestellt. Die naiven Raten (OR, RR und ARR) sind gemäß Dossiervorlage darzustellen und wurden nur ergänzend aufgeführt.
	^a Die AESI-Kategorie „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/ Überempfindlichkeitsreaktion/ Anaphylaktische Reaktion“ wurde keiner Adjudizierung unterzogen. ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; HR: Hazard

Studie	Operationalisierung
	Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
PACIFIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PACIFIC-Studie wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung (inklusive Radiotherapie, exklusive palliative Radiotherapie) auftraten.

Durch das doppelblinde Studiendesign der PACIFIC-Studie war auch der Endpunkterheber verblindet. Auch im Fall eines doppelblinden Designs besteht theoretisch die Möglichkeit, durch das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen einer Prüfsubstanz Rückschlüsse auf die erhaltene Therapie zu ziehen. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der unerwünschten Ereignisse liegt für diesen Aspekt somit nicht vor. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Somit konnte von einer

adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Für eine vergleichende Beurteilung der Verzerrung von Ergebnissen unerwünschter Ereignissen ist, besonders in onkologischen Studien, die Dauer der Behandlung zu berücksichtigen. Die mediane Behandlungsdauer lag für die PD-L1-Population im Durvalumab-Arm bei 50,3 Wochen (Spannweite: 2 bis 55 Wochen) und im Vergleichsarm bei 33,0 Wochen (Spannweite: 2 bis 53 Wochen). Somit konnten die Patienten im Durvalumab-Arm im Median ca. vier Monate länger behandelt werden im Vergleich zu Patienten im BSC-Arm. Durch die längere Behandlungsdauer im Durvalumab-Arm waren die naiven Häufigkeitsauswertungen (OR, RR und ARR) der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab verzerrt. Um die stark unterschiedlichen Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauern methodisch zu berücksichtigen, wurden post-hoc Ereigniszeitanalysen durchgeführt sowie IDV dargestellt. Als primäres Effektmaß wurde die HR der Ereigniszeitanalysen herangezogen. IDV und OR, RR sowie ARR wurden ergänzend dargestellt.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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 4-33: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse											
PD-L1-Population	213	205 (96,2)	0,5 [0,4;0,5]	11,20	90	83 (92,2)	0,7 [0,5;1,0]	8,88	1,27 [0,98;1,64]; 0,0664	1,26 [0,98;1,64]; 0,0695	2,16 [0,74;6,21]; 0,1558 1,04 [0,99;1,13]; 0,1558 4,02 [-1,40;11,10]; 0,1558
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
PD-L1-Population	213	64 (30,0)	NR [NR;NR]	0,43	90	18 (20,0)	NR [NR;NR]	0,29	1,52 [0,92;2,65]; 0,1009	1,45 [0,88;2,52]; 0,1486	1,72 [0,96;3,18]; 0,0667 1,50 [0,97;2,47]; 0,0667 10,05 [-0,72;19,91]; 0,0667
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse											
PD-L1-Population	213	36 (16,9)	NR [NR;NR]	0,21	90	5 (5,6)	NR [NR;NR]	0,08	2,93 [1,26;8,54]; 0,0102	2,69 [1,16;7,83]; 0,0193	3,46 [1,43;10,34]; 0,0046 3,04 [1,36;8,63]; 0,0046 11,35 [3,86;18,05]; 0,0046
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4											
PD-L1-Population	213	72 (33,8)	NR [NR;NR]	0,51	90	21 (23,3)	NR [NR;NR]	0,37	1,46 [0,92;2,44]; 0,1124	1,40 [0,88;2,33]; 0,1648	1,68 [0,97;3,00]; 0,0666 1,45 [0,98;2,27]; 0,0666 10,47 [-0,74;20,85]; 0,0666

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen											
PD-L1-Population	213	8 (3,8)	NR [NR;NR]	0,04	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	0,76 [0,24;2,83]; 0,6537	0,72 [0,23;2,70]; 0,5982	0,84 [0,26;3,21]; 0,7811 0,85 [0,27;3,10]; 0,7811 -0,69 [-6,67;3,82]; 0,7811
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab: 96,2% versus BSC: 92,2%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab und BSC (HR [95%-KI]: 1,27 [0,98;1,64]; p=0,0664).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 30,0% der Patienten im Durvalumab-Arm und bei 20,0% der Patienten im BSC-Arm auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,52 [0,92;2,65]; p=0,1009).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Durvalumab-Arm bei 16,9% der Patienten und im BSC-Arm bei 5,6% der Patienten auf. Hinsichtlich der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 2,93 [1,26;8,54]; p=0,0102).

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 traten im Durvalumab-Arm bei 33,8% der Patienten und im BSC-Arm bei 23,3% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,46 [0,92;2,44]; p=0,1124).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Im Durvalumab-Arm traten insgesamt bei 3,8% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Tod führen, im Vergleich zu 4,4% bei den Patienten im BSC-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,24;2,83]; p=0,6537).

Das IDV bestätigte jeweils die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

In Abbildung 34 bis Abbildung 38 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse für die PD-L1-Population dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes überkreuzten sich nicht. Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Modellannahmen unauffällige Kaplan-Meier-Kurven.

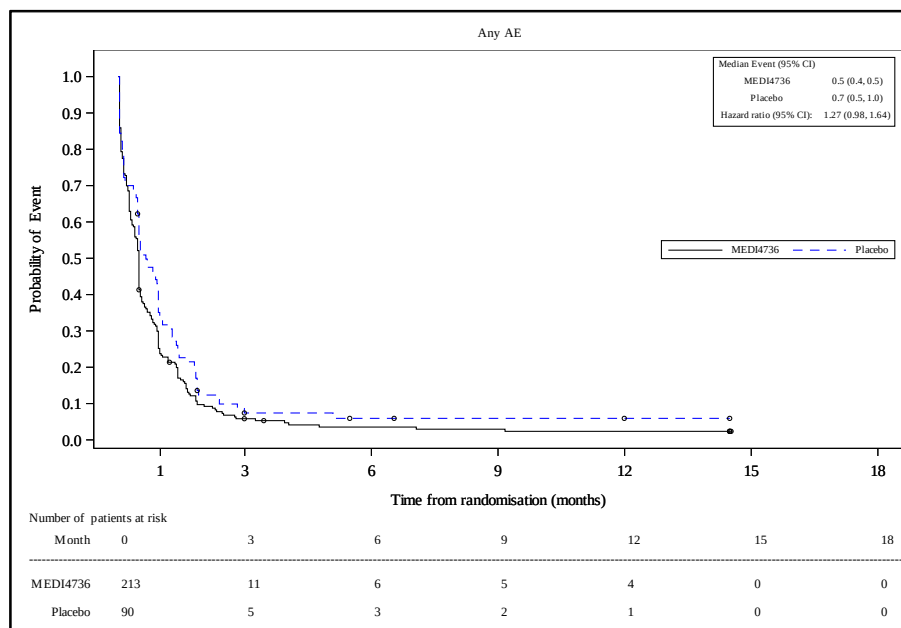


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

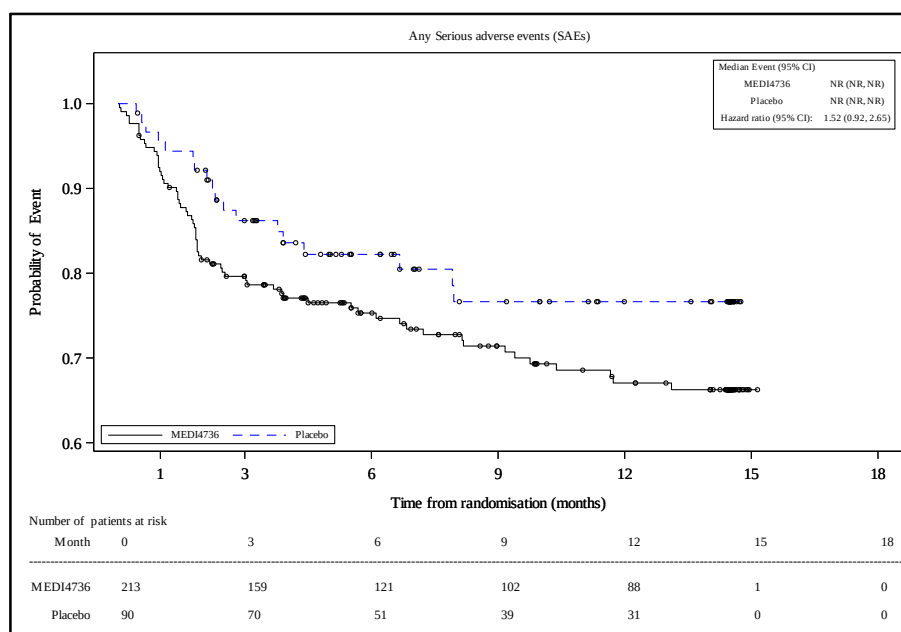


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

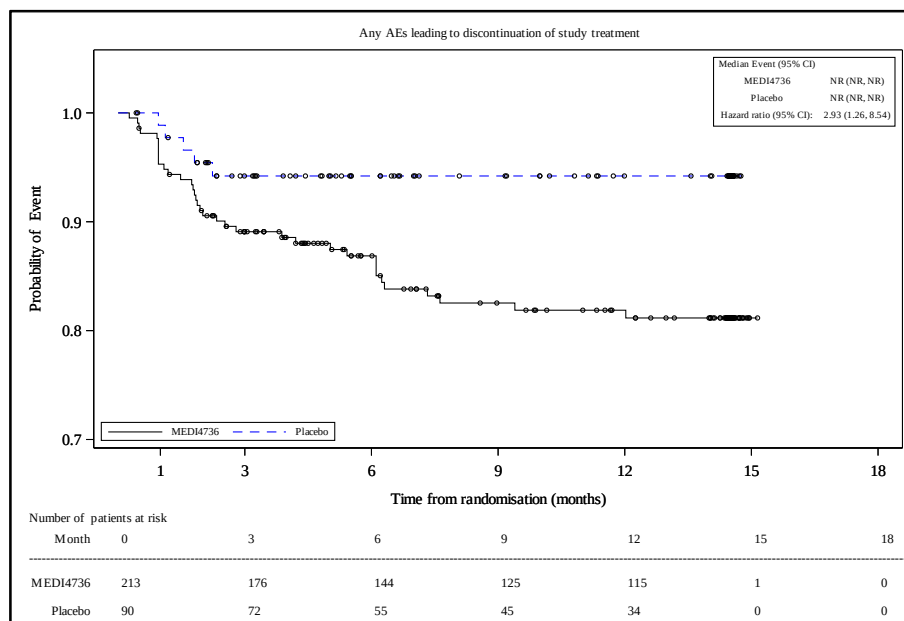


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

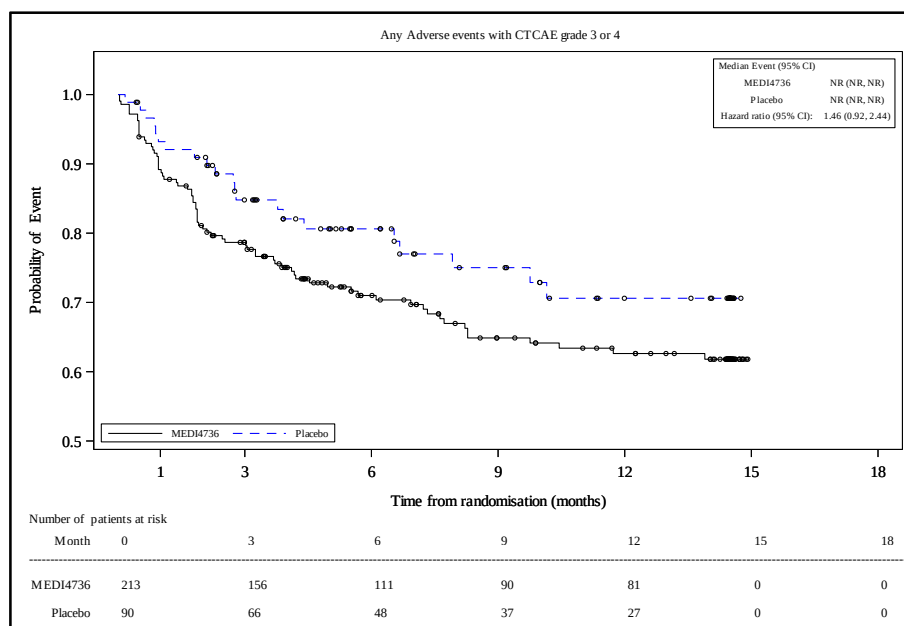


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

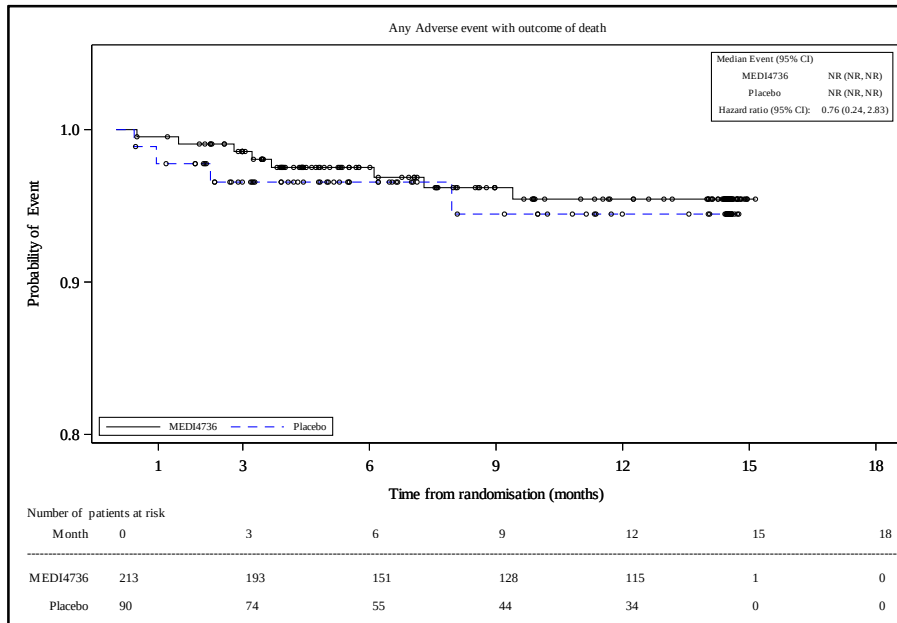


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse											
PD-L1-Population	213	146 (68,5)	2,8 [1,9;4,1]	1,81	90	39 (43,3)	14,3 [3,8;NR]	0,99	1,82 [1,29;2,62] 0,0005	1,83 [1,30;2,63]; 0,0004	2,85 [1,72;4,76]; <0,0001 1,58 [1,25;2,08]; <0,0001 25,21 [13,10;36,93]; <0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse											
PD-L1-Population	213	12 (5,6)	NR [NR;NR]	0,07	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	4,90 [0,96;89,23] 0,0564	4,42 [0,87;80,44]; 0,0784	5,31 [1,02;97,49]; 0,0463 5,07 [1,02;91,64]; 0,0463 4,52 [0,09;8,50]; 0,0463
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4											
PD-L1-Population	213	25 (11,7)	NR [NR;NR]	0,14	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	4,86 [1,45;30,21] 0,0071	4,67 [1,39;28,99]; 0,0091	5,85 [1,69;36,86]; 0,0029 5,28 [1,62;32,39]; 0,0029 9,51 [3,73;14,87]; 0,0029
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR NR [NR;NR]; NR [NR;NR]; NR

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse^f als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse											
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ^f											
PD-L1-Population	213	58 (27,2)	NR [NR;NR]	0,40	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	6,48 [2,67;21,36] <0,0001	6,38 [2,62;21,03]; <0,0001	8,05 [3,17;27,18]; <0,0001 6,13 [2,62;19,76]; <0,0001 22,79 [15,02;29,98]; <0,0001
Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^f											
PD-L1-Population	213	11 (5,2)	NR [NR;NR]; NR	0,06	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]; NR	0,02	4,52 [0,88;82,52] 0,0759	4,05 [0,79;73,92]; 0,1046	4,85 [0,92;89,23]; 0,0650 4,65 [0,92;84,29]; 0,0650 4,05 [-0,32;7,92]; 0,0650
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 ^f											
PD-L1-Population	213	12 (5,6)	NR [NR;NR]; NR	0,07	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]; NR	0,02	4,72 [0,93;85,98] 0,0639	4,42 [0,87;80,40]; 0,0786	5,31 [1,02;97,49]; 0,0463 5,07 [1,02;91,64]; 0,0463 4,52 [0,09;8,50]; 0,0463
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen ^f											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]; NR	0	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]; NR	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR NR [NR;NR]; NR NR [NR;NR]; NR

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab f: Adjudiziert durch den Sponsor. Die AESI-Kategorie „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/ Überempfindlichkeitsreaktion/ Anaphylaktische Reaktion“ wurde keiner Adjudizierung unterzogen. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab-Arm häufiger auf als im BSC-Arm (Durvalumab: 68,5% versus BSC: 43,3%). Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 1,82 [1,29;2,62]; p=0,0005).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab-Arm bei 5,6% der Patienten und im BSC-Arm bei 1,1% der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 4,90 [0,96;89,23]; 0,0564).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 traten im Durvalumab-Arm bei 11,7% der Patienten und im BSC-Arm bei 2,2% der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 4,86 [1,45;30,21]; p=0,0071).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen, traten weder bei Patienten im Durvalumab-Arm noch bei Patienten im BSC-Arm auf.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten unter Durvalumab häufiger auf als unter BSC (Durvalumab: 27,2% versus BSC: 4,4%). Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 6,48 [2,67;21,36]; p<0,0001).

Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Durvalumab-Arm bei 5,2% der Patienten und im BSC-Arm bei 1,1% der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 4,52 [0,88;82,52]; p=0,0759).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 traten im Durvalumab-Arm bei 5,6% der Patienten und im BSC-Arm bei 1,1% der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten

Ereignisses vom CTCAE Grad 3 oder 4 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Durvalumab und BSC (HR [95%-KI]: 4,72 [0,93;85,98]; $p=0,0639$).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, traten weder bei Patienten im Durvalumab-Arm noch bei Patienten im BSC-Arm auf.

Die Analyse des IDV bestätigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

In Abbildung 39 bis Abbildung 44 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse und für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven des Durvalumab- und des BSC-Behandlungsarmes überkreuzten sich nicht. Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Modellannahmen unauffällige Kaplan-Meier-Kurven.

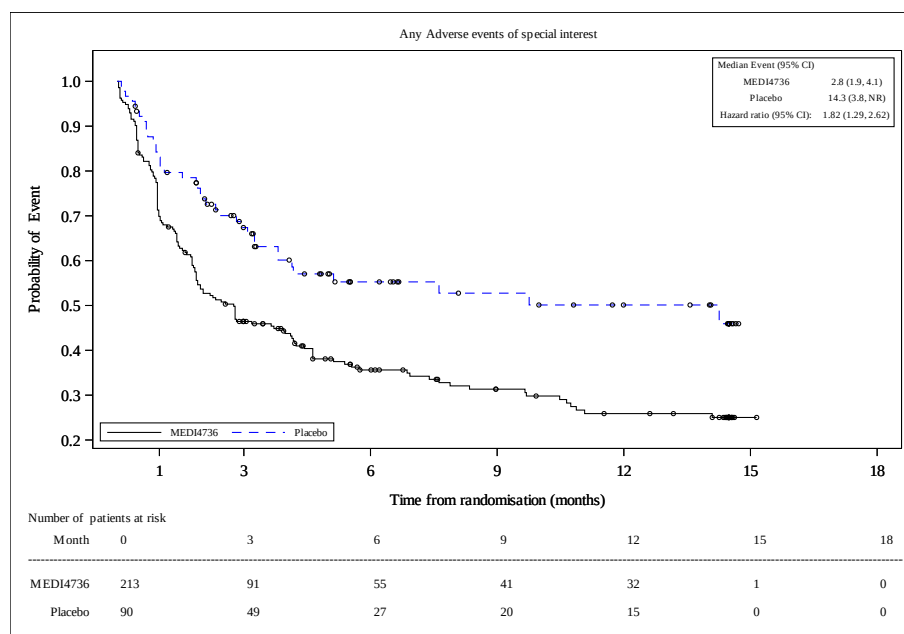


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

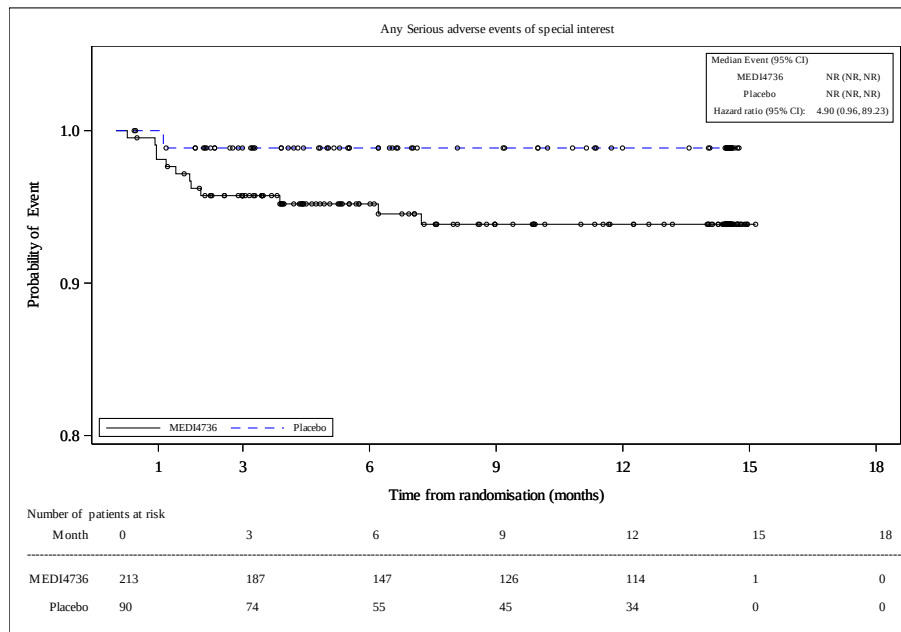


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)
 CI: Konfidenzintervall; MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set
 Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

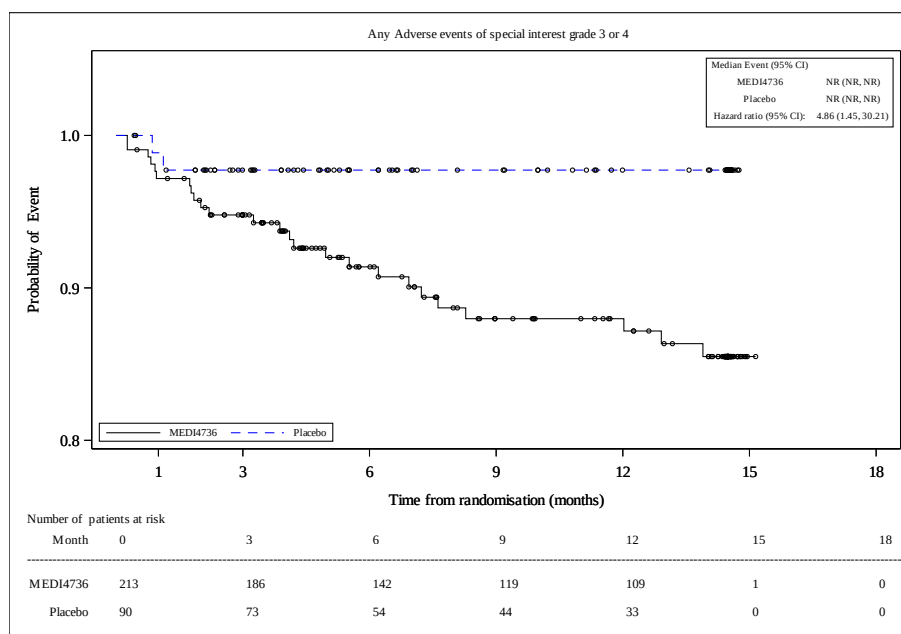


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)
 CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse;
 MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set
 Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

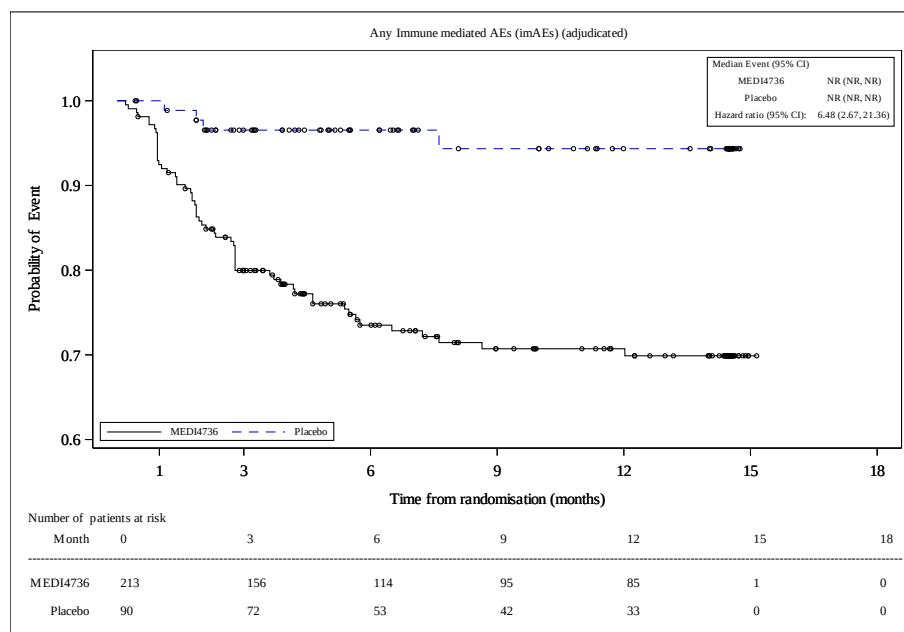


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

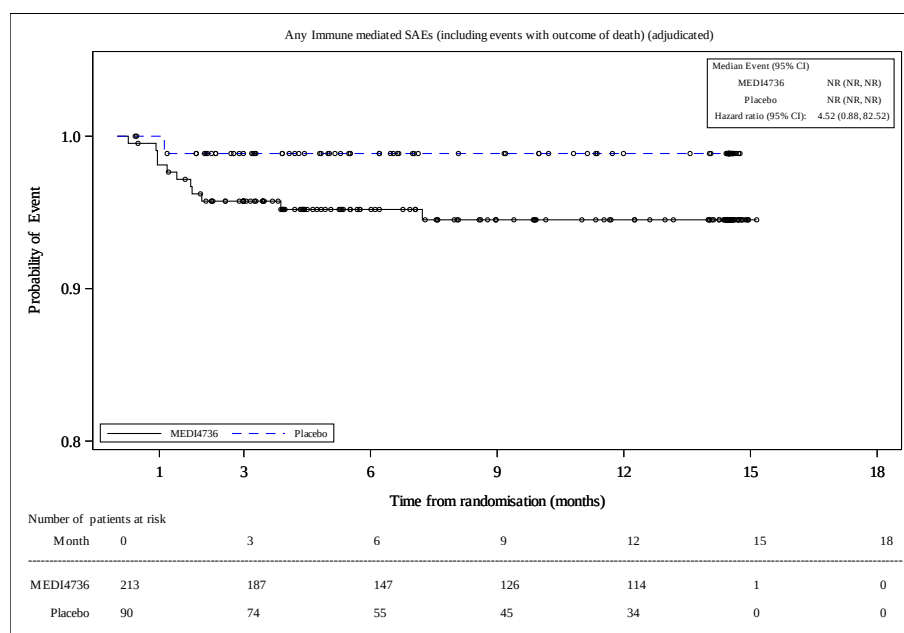


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

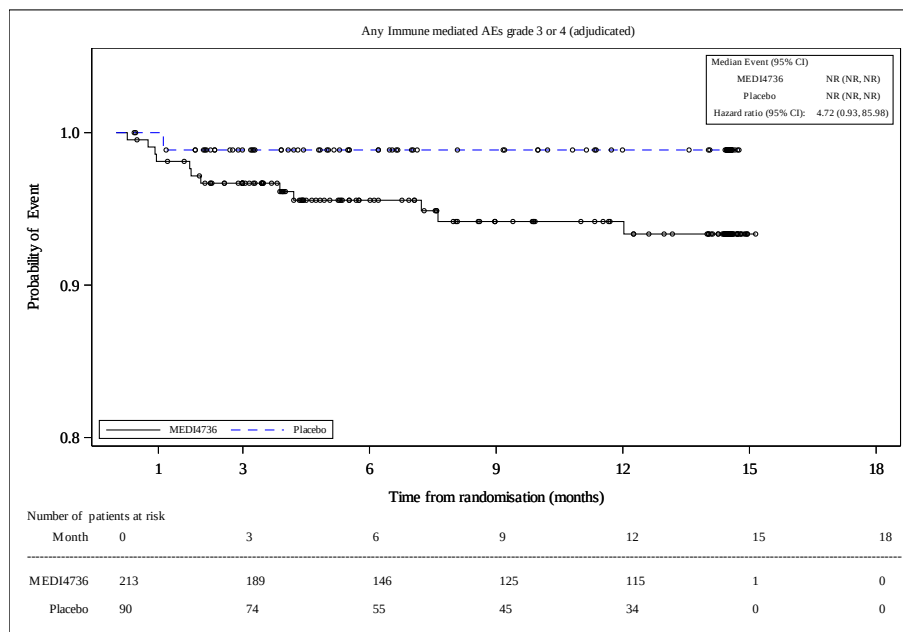


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)
 AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set
 Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC (alle) und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
PD-L1-Population	213	132 (62,0)	4,0 [2,7;6,2]	1,50	90	43 (47,8)	9,0 [3,7;NR]	1,07	1,36 [0,97;1,93] 0,0757	1,40 [1,00;1,99]; 0,0513	1,78 [1,08;2,94]; 0,0227 1,30 [1,03;1,68]; 0,0227 14,19 [1,97;26,24]; 0,0227
PT: Asthenie											
PD-L1-Population	213	23 (10,8)	NR [NR;NR]	0,14	90	8 (8,9)	NR [NR;NR]	0,13	1,17 [0,55;2,79] 0,6978	1,08 [0,50;2,58]; 0,8508	1,24 [0,55;3,06]; 0,6120 1,21 [0,59;2,80]; 0,6120 1,91 [-6,04;8,68]; 0,6120
PT: Fieber											
PD-L1-Population	213	29 (13,6)	NR [NR;NR]	0,18	90	6 (6,7)	NR [NR;NR]	0,09	1,95 [0,87;5,20] 0,1113	1,89 [0,84;5,03]; 0,1307	2,21 [0,94;6,07]; 0,0701 2,04 [0,95;5,30]; 0,0701 6,95 [-0,63;13,56]; 0,0701
PT: Fatigue											
PD-L1-Population	213	60 (28,2)	NR [NR;NR]	0,42	90	19 (21,1)	NR [NR;NR]	0,34	1,31 [0,80;2,25] 0,2989	1,24 [0,75;2,13]; 0,4101	1,47 [0,83;2,69]; 0,1949 1,33 [0,87;2,17]; 0,1949 7,06 [-3,76;17,00]; 0,1949
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs											
PD-L1-Population	213	16 (7,5)	NR [NR;NR]	0,09	90	12 (13,3)	NR [NR;NR]	0,20	0,51 [0,24;1,09] 0,0818	0,46 [0,22;1,00]; 0,0511	0,53 [0,24;1,19]; 0,1207 0,56 [0,28;1,17]; 0,1207 -5,82 [-14,45;1,43]; 0,1207

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Endokrine Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	41 (19,2)	NR [NR;NR]	0,27	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	8,85 [2,73;54,36] <0,0001	8,67 [2,67;53,18]; <0,0001	10,49 [3,12;65,27]; <0,0001 8,66 [2,75;52,45]; <0,0001 17,03 [10,60;23,20]; <0,0001
PT: Hypothyreose											
PD-L1-Population	213	26 (12,2)	NR [NR;NR]	0,16	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	10,48 [2,23;186,92] 0,0007	10,36 [2,20;184,82]; 0,0007	12,37 [2,57;222,52]; 0,0003 10,99 [2,40;194,56]; 0,0003 11,10 [5,92;16,23]; 0,0003
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PD-L1-Population	213	141 (66,2)	3,3 [2,0;4,6]	1,62	90	56 (62,2)	3,7 [2,3;7,3]	1,53	1,12 [0,83;1,54] 0,4754	1,06 [0,78;1,45]; 0,7240	1,19 [0,71;1,98]; 0,5088 1,06 [0,89;1,30]; 0,5088 3,97 [-7,64;15,97]; 0,5088
PT: Dyspnoe											
PD-L1-Population	213	46 (21,6)	NR [NR;NR]	0,30	90	23 (25,6)	NR [NR;NR]	0,41	0,77 [0,47;1,29] 0,3049	0,72 [0,44;1,20]; 0,2022	0,80 [0,45;1,44]; 0,4561 0,85 [0,55;1,33]; 0,4561 -3,96 [-14,91;6,20]; 0,4561
PT: Husten											
PD-L1-Population	213	71 (33,3)	NR [NR;NR]	0,53	90	24 (26,7)	NR [NR;NR]	0,47	1,20 [0,77;1,95] 0,4305	1,13 [0,73;1,84]; 0,5881	1,38 [0,80;2,41]; 0,2488 1,25 [0,86;1,90]; 0,2488 6,67 [-4,80;17,39]; 0,2488
PT: Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	26 (12,2)	NR [NR;NR]	0,15	90	6 (6,7)	NR [NR;NR]	0,10	1,80 [0,79;4,84] 0,1678	1,61 [0,71;4,32]; 0,2705	1,95 [0,82;5,38]; 0,1358 1,83 [0,84;4,78]; 0,1358 5,54 [-1,93;12,00]; 0,1358

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes											
PD-L1-Population	213	99 (46,5)	9,7 [6,5;NR]	0,86	90	22 (24,4)	NR [NR;NR]	0,44	1,95 [1,26;3,18] 0,0024	1,95 [1,26;3,18]; 0,0024	2,68 [1,57;4,74]; 0,0003 1,90 [1,32;2,90]; 0,0003 22,03 [10,50;32,69]; 0,0003
PT: Ausschlag											
PD-L1-Population	213	27 (12,7)	NR [NR;NR]	0,16	90	7 (7,8)	NR [NR;NR]	0,12	1,50 [0,69;3,75] 0,3171	1,39 [0,64;3,46]; 0,4262	1,72 [0,76;4,43]; 0,2028 1,63 [0,78;3,94]; 0,2028 4,90 [-2,91;11,65]; 0,2028
PT: Pruritus											
PD-L1-Population	213	36 (16,9)	NR [NR;NR]	0,22	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	3,74 [1,50;12,49] 0,0030	3,62 [1,45;12,11]; 0,0039	4,37 [1,68;14,96]; 0,0014 3,80 [1,58;12,44]; 0,0014 12,46 [5,33;18,92]; 0,0014
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
PD-L1-Population	213	29 (13,6)	NR [NR;NR]	0,17	90	5 (5,6)	NR [NR;NR]	0,08	2,29 [0,97;6,73] 0,0606	2,20 [0,93;6,47]; 0,0746	2,68 [1,09;8,09]; 0,0312 2,45 [1,08;7,03]; 0,0312 8,06 [0,81;14,43]; 0,0312
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
PD-L1-Population	213	30 (14,1)	NR [NR;NR]	0,18	90	11 (12,2)	NR [NR;NR]	0,18	1,06 [0,55;2,22] 0,8627	1,00 [0,52;2,09]; 0,9990	1,18 [0,58;2,56]; 0,6624 1,15 [0,62;2,31]; 0,6624 1,86 [-7,02;9,62]; 0,6624

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
PD-L1-Population	213	122 (57,3)	5,5 [3,7;8,5]	1,25	90	42 (46,7)	7,5 [4,2;NR]	1,02	1,27 [0,90;1,82]; 0,1795	1,22 [0,87;1,75]; 0,2573	1,53 [0,93;2,52]; 0,0906 1,23 [0,97;1,60]; 0,0906 10,61 [-1,67;22,71]; 0,0906
PT: Diarrhö											
PD-L1-Population	213	43 (20,2)	NR [NR;NR]	0,28	90	14 (15,6)	NR [NR;NR]	0,24	1,21 [0,68;2,30]; 0,5221	1,13 [0,64;2,14]; 0,6846	1,37 [0,72;2,74]; 0,3389 1,30 [0,77;2,35]; 0,3389 4,63 [-5,15;13,41]; 0,3389
PT: Erbrechen											
PD-L1-Population	213	19 (8,9)	NR [NR;NR]	0,11	90	10 (11,1)	NR [NR;NR]	0,16	0,71 [0,34;1,60]; 0,3971	0,67 [0,32;1,50]; 0,3148	0,78 [0,36;1,82]; 0,5586 0,80 [0,40;1,73]; 0,5586 -2,19 [-10,50;4,80]; 0,5586
PT: Verstopfung											
PD-L1-Population	213	27 (12,7)	NR [NR;NR]	0,16	90	5 (5,6)	NR [NR;NR]	0,08	2,15 [0,90;6,35]; 0,0870	2,07 [0,87;6,12]; 0,1049	2,47 [0,99;7,47]; 0,0516 2,28 [0,99;6,57]; 0,0516 7,12 [-0,06;13,39]; 0,0516
PT: Übelkeit											
PD-L1-Population	213	24 (11,3)	NR [NR;NR]	0,14	90	14 (15,6)	NR [NR;NR]	0,23	0,67 [0,35;1,32]; 0,2370	0,61 [0,32;1,22]; 0,1582	0,69 [0,34;1,43]; 0,3114 0,72 [0,40;1,37]; 0,3114 -4,29 [-13,55;3,78]; 0,3114

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
PD-L1-Population	213	74 (34,7)	NR [NR;NR]	0,55	90	28 (31,1)	NR [NR;NR]	0,59	1,00 [0,65;1,57] 0,9924	0,94 [0,61;1,47]; 0,7728	1,18 [0,70;2,02]; 0,5396 1,12 [0,79;1,63]; 0,5396 3,63 [-8,14;14,79]; 0,5396
PT: Kopfschmerz											
PD-L1-Population	213	24 (11,3)	NR [NR;NR]	0,14	90	10 (11,1)	NR [NR;NR]	0,17	0,90 [0,44;1,98] 0,7844	0,85 [0,42;1,86]; 0,6620	1,02 [0,48;2,32]; 0,9685 1,01 [0,52;2,14]; 0,9685 0,16 [-8,32;7,42]; 0,9685
PT: Schwindelgefühl											
PD-L1-Population	213	13 (6,1)	NR [NR;NR]	0,07	90	12 (13,3)	NR [NR;NR]	0,20	0,40 [0,18;0,89] 0,0255	0,36 [0,16;0,80]; 0,0130	0,42 [0,18;0,98]; 0,0443 0,46 [0,22;0,98]; 0,0443 -7,23 [-15,75;-0,17]; 0,0443
SOC: Gefäßerkrankungen											
PD-L1-Population	213	35 (16,4)	NR [NR;NR]	0,22	90	8 (8,9)	NR [NR;NR]	0,14	1,71 [0,84;3,97] 0,1485	1,59 [0,78;3,69]; 0,2132	2,02 [0,94;4,85]; 0,0741 1,85 [0,95;4,15]; 0,0741 7,54 [-0,80;14,89]; 0,0741
SOC: Herzerkrankungen											
PD-L1-Population	213	27 (12,7)	NR [NR;NR]	0,16	90	10 (11,1)	NR [NR;NR]	0,16	1,07 [0,53;2,31] 0,8628	1,03 [0,51;2,23]; 0,9387	1,16 [0,55;2,62]; 0,7016 1,14 [0,60;2,39]; 0,7016 1,56 [-7,01;8,98]; 0,7016
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	119 (55,9)	7,9 [5,1;9,5]	1,10	90	38 (42,2)	9,6 [6,7;NR]	0,80	1,35 [0,95;1,97] 0,0962	1,37 [0,96;2,00]; 0,0846	1,73 [1,06;2,86]; 0,0297 1,32 [1,03;1,77]; 0,0297 13,65 [1,35;25,60]; 0,0297

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Infektion der oberen Atemwege											
PD-L1-Population	213	28 (13,1)	NR [NR;NR]	0,17	90	8 (8,9)	NR [NR;NR]	0,13	1,32 [0,63;3,10] 0,4785	1,28 [0,61;3,02]; 0,5228	1,55 [0,71;3,78]; 0,2836 1,48 [0,74;3,36]; 0,2836 4,26 [-3,86;11,29]; 0,2836
PT: Nasopharyngitis											
PD-L1-Population	213	22 (10,3)	NR [NR;NR]	0,13	90	5 (5,6)	NR [NR;NR]	0,08	1,66 [0,68;4,97] 0,2798	1,67 [0,68;4,98]; 0,2781	1,96 [0,77;6,00]; 0,1649 1,86 [0,79;5,42]; 0,1649 4,77 [-2,21;10,74]; 0,1649
PT: Pneumonie											
PD-L1-Population	213	30 (14,1)	NR [NR;NR]	0,18	90	7 (7,8)	NR [NR;NR]	0,11	1,67 [0,78;4,15] 0,1972	1,60 [0,75;3,97]; 0,2382	1,94 [0,86;4,98]; 0,1116 1,81 [0,88;4,35]; 0,1116 6,31 [-1,61;13,21]; 0,1116
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	29 (13,6)	NR [NR;NR]	0,18	90	11 (12,2)	NR [NR;NR]	0,18	1,04 [0,53;2,17] 0,9128	0,99 [0,51;2,08]; 0,9851	1,13 [0,55;2,47]; 0,7419 1,11 [0,60;2,24]; 0,7419 1,39 [-7,46;9,11]; 0,7419
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen											
PD-L1-Population	213	87 (40,8)	14,6 [10,1;NR]	0,69	90	36 (40,0)	10,4 [6,6;NR]	0,87	0,87 [0,59;1,30] 0,4797	0,79 [0,54;1,18]; 0,2422	1,04 [0,63;1,72]; 0,8911 1,02 [0,77;1,40]; 0,8911 0,85 [-11,34;12,71]; 0,8911
PT: Arthralgie											
PD-L1-Population	213	27 (12,7)	NR [NR;NR]	0,16	90	14 (15,6)	NR [NR;NR]	0,24	0,71 [0,38;1,40] 0,3146	0,68 [0,36;1,32]; 0,2442	0,79 [0,40;1,62]; 0,5079 0,81 [0,46;1,53]; 0,5079 -2,88 [-12,23;5,32]; 0,5079

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Rückenschmerzen											
PD-L1-Population	213	22 (10,3)	NR [NR;NR]	0,13	90	10 (11,1)	NR [NR;NR]	0,17	0,85 [0,41;1,87] 0,6704	0,77 [0,38;1,71]; 0,5080	0,92 [0,43;2,12]; 0,8402 0,93 [0,47;1,98]; 0,8402 -0,78 [-9,19;6,38]; 0,8402
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
PD-L1-Population	213	70 (32,9)	NR [NR;NR]	0,50	90	26 (28,9)	NR [14,5;NR]	0,50	1,08 [0,70;1,72] 0,7365	1,00 [0,65;1,60]; 0,9832	1,20 [0,71;2,09]; 0,4946 1,14 [0,79;1,70]; 0,4946 3,97 [-7,62;14,90]; 0,4946
PT: Verminderter Appetit											
PD-L1-Population	213	28 (13,1)	NR [NR;NR]	0,17	90	9 (10,0)	NR [NR;NR]	0,15	1,25 [0,61;2,80] 0,5598	1,15 [0,57;2,60]; 0,7037	1,36 [0,64;3,18]; 0,4371 1,31 [0,68;2,85]; 0,4371 3,15 [-5,23;10,39]; 0,4371
SOC: Untersuchungen											
PD-L1-Population	213	60 (28,2)	NR [NR;NR]	0,42	90	15 (16,7)	NR [NR;NR]	0,26	1,67 [0,98;3,06] 0,0610	1,62 [0,95;2,96]; 0,0791	1,96 [1,07;3,79]; 0,0294 1,69 [1,05;2,94]; 0,0294 11,5 [1,21;20,85]; 0,0294
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
PD-L1-Population	213	73 (34,3)	NR [NR;NR]	0,55	90	14 (15,6)	NR [NR;NR]	0,24	2,32 [1,35;4,29] 0,0016	2,24 [1,31;4,14]; 0,0026	2,83 [1,54;5,53]; 0,0006 2,20 [1,37;3,88]; 0,0006 18,72 [8,37;28,11]; 0,0006

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Strahlenbedingte Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	47 (22,1)	NR [NR;NR]	0,32	90	10 (11,1)	NR [NR;NR]	0,17	1,97 [1,04;4,14] 0,0363	1,91 [1,01;4,00]; 0,0480	2,27 [1,13;4,96]; 0,0203 1,99 [1,10;4,01]; 0,0203 10,95 [1,82;19,12]; 0,0203
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mehr als 10% in einem der beiden Behandlungsarme auf Ebene der PT zeigte sich für das PT Schwindelgefühl (HR [95%-KI]: 0,40 [0,18;0,89]; $p=0,0255$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab. Für folgende Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab: endokrine Erkrankungen (SOC) (HR [95%-KI]: 8,85 [2,73;54,36]; $<0,0001$), Hypothyreose (PT) (HR [95%-KI]: 10,48 [2,23;186,92]; $p=0,0007$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (HR [95%-KI]: 1,95 [1,26;3,18]; $p=0,0024$), Pruritus (PT) (HR [95%-KI]: 3,74 [1,50;12,49]; $p=0,0030$), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (HR [95%-KI]: 2,32 [1,35;4,29]; $p=0,0016$) und strahlenbedingte Pneumonitis (PT) (HR [95%-KI]: 1,97 [1,04;4,14]; $p=0,0363$). Für die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (Häufigkeit >10%) zeigten sich hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Analyse des IDV bestätigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt. Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Modellannahmen weitestgehend unauffällige Kaplan-Meier-Kurven.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC (alle) und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PD-L1-Population	213	17 (8,0)	NR [NR;NR]	0,10	90	3 (3,3)	NR [NR;NR]	0,05	2,24 [0,75;9,61] 0,1586	2,12 [0,71;9,08]; 0,1919	2,52 [0,82;10,97]; 0,1136 2,39 [0,83;10,07]; 0,1136 4,65 [-1,29;9,71]; 0,1136
SOC: Herzerkrankungen											
PD-L1-Population	213	14 (6,6)	NR [NR;NR]	0,08	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	5,33 [1,07;96,62] 0,0390	5,20 [1,05;94,21]; 0,0426	6,26 [1,23;114,27]; 0,0233 5,92 [1,22;106,35]; 0,0233 5,46 [0,92;9,64]; 0,0233
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	23 (10,8)	NR [NR;NR]	0,13	90	8 (8,9)	NR [NR;NR]	0,13	1,09 [0,51;2,61] 0,8267	1,04 [0,49;2,48]; 0,9204	1,24 [0,55;3,06]; 0,6120 1,21 [0,59;2,80]; 0,6120 1,91 [-6,04;8,68]; 0,6120
PT: Pneumonie											
PD-L1-Population	213	12 (5,6)	NR [NR;NR]	0,07	90	5 (5,6)	NR [NR;NR]	0,08	0,92 [0,34;2,90] 0,8784	0,86 [0,32;2,71]; 0,7848	1,01 [0,36;3,27]; 0,9784 1,01 [0,39;3,11]; 0,9784 0,08 [-6,49;5,30]; 0,9784

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mehr als 5% in einem der beiden Behandlungsarme auf Ebene der PT zeigte sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 5,33 [1,07;96,62]; $p=0,0390$).

Die Analyse des IDV bestätigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC (alle) und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PD-L1-Population	213	17 (8,0)	NR [NR;NR]	0,10	90	3 (3,3)	NR [NR;NR]	0,05	2,22 [0,75;9,51] 0,1640	2,11 [0,71;9,06]; 0,1935	2,52 [0,82;10,97]; 0,1136 2,39 [0,83;10,07]; 0,1136 4,65 [-1,29;9,71]; 0,1136
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	22 (10,3)	NR [NR;NR]	0,13	90	8 (8,9)	NR [NR;NR]	0,13	1,03 [0,48;2,47] 0,9440	0,99 [0,46;2,37]; 0,9827	1,18 [0,52;2,92]; 0,6988 1,16 [0,56;2,69]; 0,6988 1,44 [-6,48;8,15]; 0,6988
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
PD-L1-Population	213	14 (6,6)	NR [NR;NR]	0,08	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	1,32 [0,47;4,67] 0,6115	1,29 [0,46;4,55]; 0,6474	1,51 [0,53;5,45]; 0,4622 1,48 [0,55;5,11]; 0,4622 2,13 [-4,13;7,24]; 0,4622
SOC: Untersuchungen											
PD-L1-Population	213	11 (5,2)	NR [NR;NR]	0,06	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	2,06 [0,55;13,31] 0,3089	2,04 [0,55;13,16]; 0,3170	2,40 [0,63;15,69]; 0,2201 2,32 [0,64;14,82]; 0,2201 2,94 [-2,16;7,14]; 0,2201

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mehr als 5% in einem der beiden Behandlungsarme auf Ebene der PT zeigte sich für keines der untersuchten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Analyse des IDV bestätigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE Grad 3 oder 4.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,40 [0,02;10,06] 0,5218	0,36 [0,01;9,11]; 0,4799	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
PT: Hämoptoe											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
PT: Darmobstruktion											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
SOC: Herzerkrankungen											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,89 [0,21;72,96]; 0,3641 3,83 [0,21;70,35]; 0,3663 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1330

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,39 [0,02;9,76] 0,5088	0,36 [0,01;9,11]; 0,4799	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
PT: Pneumonie											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,42 [0,02;10,49] 0,5405	0,36 [0,01;9,10]; 0,4795	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
PT: Strahlenbedingte Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,42 [0,02;10,49] 0,5405	0,36 [0,01;9,10]; 0,4795	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Tod führt, zeigte sich für keines der untersuchten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der Analyse des IDV bestätigten die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
PD-L1-Population	213	14 (6,6)	NR [NR;NR]	0,08	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	5,62 [1,13;101,77]; 0,0321	5,12 [1,03;92,78]; 0,0450	6,26 [1,23;114,27]; 0,0233 5,92 [1,22;106,35]; 0,0233 5,46 [0,92;9,64]; 0,0233
PT: Dyspnoe											
PD-L1-Population	213	3 (1,4)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,01 [0,15;58,86]; 0,4677 2,98 [0,16;57,04]; 0,4691 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2258
PT: Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	10 (4,7)	NR [NR;NR]	0,06	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	4,10 [0,78;75,18] 0,1045	3,65 [0,70;66,97]; 0,1416	4,38 [0,82;81,04]; 0,0909 4,23 [0,83;76,94]; 0,0909 3,58 [-0,73;7,33]; 0,0909
SOC: Herzerkrankungen											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,89 [0,21;72,96]; 0,3641 3,83 [0,21;70,35]; 0,3663 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1330
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	0,76 [0,15;5,48] 0,7554	0,72 [0,14;5,21]; 0,7123	0,84 [0,16;6,15]; 0,8458 0,85 [0,17;6,02]; 0,8458 -0,34 [-5,06;2,89]; 0,8458

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Nekrotisierende Pneumonie											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
PT: Pneumonie											
PD-L1-Population	213	2 (0,9)	NR [NR;NR]	0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,75 [0,07;16,15] 0,8180	0,72 [0,07;15,54]; 0,7950	0,84 [0,08;18,27]; 0,8912 0,85 [0,08;18,04]; 0,8912 -0,17 [-3,99;2,21]; 0,8912
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen											
PD-L1-Population	213	3 (1,4)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,01 [0,15;58,86]; 0,4677 2,98 [0,16;57,04]; 0,4691 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2258
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
PD-L1-Population	213	5 (2,3)	NR [NR;NR]	0,03	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	1,03 [0,22;7,20] 0,9696	0,90 [0,19;6,31]; 0,9043	1,06 [0,22;7,48]; 0,9470 1,06 [0,23;7,28]; 0,9470 0,13 [-4,65;3,53]; 0,9470
PT: Strahlenbedingte Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	5 (2,3)	NR [NR;NR]	0,03	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	1,03 [0,22;7,20] 0,9696	0,90 [0,19;6,31]; 0,9043	1,06 [0,22;7,48]; 0,9470 1,06 [0,23;7,28]; 0,9470 0,13 [-4,65;3,53]; 0,9470

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 5,62 [1,13;101,77]; p=0,0321).

Die Ergebnisse der Analyse des IDV bestätigten die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Kategorie: Kolitis											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	1,43 [0,21;28,01] 0,7404	1,44 [0,21;28,11]; 0,7366	1,70 [0,25;33,55]; 0,6191 1,69 [0,25;32,79]; 0,6191 0,77 [-3,18;3,61]; 0,6191
PT: Enterokolitis											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,34 [0,01;8,70] 0,4609	0,36 [0,01;9,02]; 0,4756	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
Kategorie: Dermatitis											
PD-L1-Population	213	46 (21,6)	NR [NR;NR]	0,30	90	6 (6,7)	NR [NR;NR]	0,10	3,22 [1,49;8,42] 0,0019	3,12 [1,44;8,16]; 0,0025	3,86 [1,70;10,39]; 0,0007 3,24 [1,56;8,23]; 0,0007 14,93 [6,83;22,24]; 0,0007
PT: Dermatitis											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,89 [0,21;72,96]; 0,3641 3,83 [0,21;70,35]; 0,3663 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1330
PT: Erythema											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,89 [0,21;72,96]; 0,3641 3,83 [0,21;70,35]; 0,3663 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1330

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Pruritus											
PD-L1-Population	213	36 (16,9)	NR [NR;NR]	0,22	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	3,74 [1,50;12,49] 0,0030	3,62 [1,45;12,11]; 0,0039	4,37 [1,68;14,96]; 0,0014 3,80 [1,58;12,44]; 0,0014 12,46 [5,33;18,92]; 0,0014
PT: Pruritus generalisiert											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
PT: Psoriasis											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	1,57 [0,23;30,67] 0,6747	1,45 [0,21;28,26]; 0,7327	1,70 [0,25;33,55]; 0,6191 1,69 [0,25;32,79]; 0,6191 0,77 [-3,18;3,61]; 0,6191
Kategorie: Diarrhö											
PD-L1-Population	213	43 (20,2)	NR [NR;NR]	0,28	90	14 (15,6)	NR [NR;NR]	0,24	1,21 [0,68;2,30] 0,5221	1,13 [0,64;2,14]; 0,6846	1,37 [0,72;2,74]; 0,3389 1,30 [0,77;2,35]; 0,3389 4,63 [-5,15;13,41]; 0,3389
PT: Diarrhö											
PD-L1-Population	213	43 (20,2)	NR [NR;NR]	0,28	90	14 (15,6)	NR [NR;NR]	0,24	1,21 [0,68;2,30] 0,5221	1,13 [0,64;2,14]; 0,6846	1,37 [0,72;2,74]; 0,3389 1,30 [0,77;2,35]; 0,3389 4,63 [-5,15;13,41]; 0,3389
Kategorie: Hyperthyroidismus											
PD-L1-Population	213	25 (11,7)	NR [NR;NR]	0,15	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	5,39 [1,61;33,47] 0,0036	4,99 [1,49;31,02]; 0,006	5,85 [1,69;36,86]; 0,0029 5,28 [1,62;32,39]; 0,0029 9,51 [3,73;14,87]; 0,0029

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Hyperthyroidismus											
PD-L1-Population	213	18 (8,5)	NR [NR;NR]	0,11	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	7,66 [1,58;137,84] 0,0067	6,95 [1,44;124,93]; 0,0110	8,22 [1,66;148,87]; 0,0057 7,61 [1,61;135,75]; 0,0057 7,34 [2,57;11,89]; 0,0057
PT: Thyreotropin im Blut erniedrigt											
PD-L1-Population	213	5 (2,3)	NR [NR;NR]	0,03	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	2,04 [0,33;39,01] 0,4840	1,84 [0,30;35,21]; 0,5530	2,14 [0,34;41,28]; 0,4561 2,11 [0,35;40,16]; 0,4561 1,24 [-2,77;4,26]; 0,4561
Kategorie: Hypothyreose											
PD-L1-Population	213	29 (13,6)	NR [NR;NR]	0,18	90	3 (3,3)	NR [NR;NR]	0,05	3,87 [1,37;16,14] 0,0076	3,81 [1,35;15,92]; 0,0084	4,57 [1,57;19,44]; 0,0035 4,08 [1,50;16,75]; 0,0035 10,28 [3,83;16,14]; 0,0035
PT: Hypothyreose											
PD-L1-Population	213	26 (12,2)	NR [NR;NR]	0,16	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	10,48 [2,23;186,92] 0,0007	10,36 [2,20;184,82]; 0,0007	12,37 [2,57;222,52]; 0,0003 10,99 [2,40;194,56]; 0,0003 11,10 [5,92;16,23]; 0,0003
PT: Thyreotropin im Blut erhöht											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	0,73 [0,14;5,29] 0,7246	0,72 [0,14;5,16]; 0,7055	0,84 [0,16;6,15]; 0,8458 0,85 [0,17;6,02]; 0,8458 -0,34 [-5,06;2,89]; 0,8458
Kategorie: Sonstige											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	1,45 [0,21;28,31] 0,7321	1,44 [0,21;28,21]; 0,7340	1,70 [0,25;33,55]; 0,6191 1,69 [0,25;32,79]; 0,6191 0,77 [-3,18;3,61]; 0,6191

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Vaskulitis											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
Kategorie: Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	28 (13,1)	NR [NR;NR]	0,17	90	8 (8,9)	NR [NR;NR]	0,13	1,45 [0,69;3,41] 0,3387	1,28 [0,61;3,00]; 0,5344	1,55 [0,71;3,78]; 0,2836 1,48 [0,74;3,36]; 0,2836 4,26 [-3,86;11,29]; 0,2836
PT: Interstitielle Lungenerkrankung											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	2 (2,2)	NR [NR;NR]	0,03	0,21 [0,01;2,14] 0,1793	0,18 [0,01;1,84]; 0,1414	0,21 [0,01;2,19]; 0,1845 0,21 [0,01;2,18]; 0,1845 -1,75 [-6,29;0,77]; 0,1845
PT: Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	26 (12,2)	NR [NR;NR]	0,15	90	6 (6,7)	NR [NR;NR]	0,10	1,80 [0,79;4,84] 0,1678	1,61 [0,71;4,32]; 0,2705	1,95 [0,82;5,38]; 0,1358 1,83 [0,84;4,78]; 0,1358 5,54 [-1,93;12,00]; 0,1358
Kategorie: Ausschlag											
PD-L1-Population	213	42 (19,7)	NR [NR;NR]	0,27	90	9 (10,0)	NR [NR;NR]	0,15	1,83 [0,93;4,01] 0,0812	1,74 [0,89;3,81]; 0,1107	2,21 [1,07;5,04]; 0,0314 1,97 [1,06;4,17]; 0,0314 9,72 [0,93;17,53]; 0,0314
PT: Ausschlag											
PD-L1-Population	213	27 (12,7)	NR [NR;NR]	0,16	90	7 (7,8)	NR [NR;NR]	0,12	1,50 [0,69;3,75] 0,3171	1,39 [0,64;3,46]; 0,4262	1,72 [0,76;4,43]; 0,2028 1,63 [0,78;3,94]; 0,2028 4,90 [-2,91;11,65]; 0,2028

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Erythematöser Hautausschlag											
PD-L1-Population	213	3 (1,4)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,01 [0,15;58,86]; 0,4677 2,98 [0,16;57,04]; 0,4691 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2258
PT: Makulo-papulöser Ausschlag											
PD-L1-Population	213	7 (3,3)	NR [NR;NR]	0,04	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	2,64 [0,47;49,28] 0,3085	2,54 [0,45;47,41]; 0,3299	3,02 [0,53;56,96]; 0,2428 2,96 [0,54;54,87]; 0,2428 2,18 [-1,96;5,52]; 0,2428
PT: Ausschlag mit Juckreiz											
PD-L1-Population	213	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	0,14 [0,01;3,46]; 0,2295 0,14 [0,01;3,45]; 0,2302 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,4190
Kategorie: Ausgewählte hepatische Ereignisse											
PD-L1-Population	213	17 (8,0)	NR [NR;NR]	0,10	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	1,64 [0,61;5,71] 0,3492	1,55 [0,57;5,37]; 0,4129	1,86 [0,67;6,62]; 0,2490 1,80 [0,69;6,11]; 0,2490 3,54 [-2,86;8,89]; 0,2490
PT: Erhöhte Alaninaminotransferase											
PD-L1-Population	213	8 (3,8)	NR [NR;NR]	0,04	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	3,10 [0,57;57,50] 0,2193	2,90 [0,53;53,86]; 0,2503	3,47 [0,62;64,91]; 0,1757 3,38 [0,63;62,23]; 0,1757 2,64 [-1,55;6,13]; 0,1757
PT: Erhöhte Aspartataminotransferase											
PD-L1-Population	213	8 (3,8)	NR [NR;NR]	0,04	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	3,19 [0,59;59,21] 0,2056	2,91 [0,53;53,92]; 0,2497	3,47 [0,62;64,91]; 0,1757 3,38 [0,63;62,23]; 0,1757 2,64 [-1,55;6,13]; 0,1757

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Erhöhtes Leberenzym											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,32 [0,01;7,97] 0,4266	0,36 [0,01;9,06]; 0,4774	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
PT: Anomale Leberfunktion											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,41 [0,02;10,39] 0,5364	0,36 [0,01;9,07]; 0,4779	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
PT: Hepatitis											
PD-L1-Population	213	1 (0,5)	NR [NR;NR]	<0,01	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	0,34 [0,01;8,65] 0,4589	0,36 [0,01;9,02]; 0,4760	0,42 [0,02;10,68]; 0,5470 0,42 [0,02;10,60]; 0,5470 -0,64 [-4,40;1,42]; 0,5470
PT: Erhöhte Transaminasen											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,89 [0,21;72,96]; 0,3641 3,83 [0,21;70,35]; 0,3663 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1330
Kategorie: Ausgewählte pankreatische Ereignisse											
PD-L1-Population	213	6 (2,8)	NR [NR;NR]	0,03	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	5,67 [0,32;101,72]; 0,2388 5,53 [0,31;97,11]; 0,2423 0,03 [0,00;0,06]; 0,0451
PT: Erhöhte Amylase											
PD-L1-Population	213	3 (1,4)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,01 [0,15;58,86]; 0,4677 2,98 [0,16;57,04]; 0,4691 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2258

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Erhöhte Lipase											
PD-L1-Population	213	4 (1,9)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,89 [0,21;72,96]; 0,3641 3,83 [0,21;70,35]; 0,3663 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1330
Kategorie: Ausgewählte renale Erkrankungen											
PD-L1-Population	213	15 (7,0)	NR [NR;NR]	0,09	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	5,80 [1,18;104,83] 0,0272	5,64 [1,14;101,85]; 0,0305	6,74 [1,33;122,79]; 0,0165 6,34 [1,32;113,70]; 0,0165 5,93 [1,33;10,21]; 0,0165
PT: Akute Nierenschädigung											
PD-L1-Population	213	5 (2,3)	NR [NR;NR]	0,03	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	4,77 [0,26;87,26]; 0,2916 4,68 [0,26;83,72]; 0,2945 0,02 [0,00;0,05]; 0,0777
PT: erhöhtes Kreatinin im Blut											
PD-L1-Population	213	9 (4,2)	NR [NR;NR]	0,05	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	3,29 [0,62;60,62] 0,1873	3,34 [0,63;61,61]; 0,1803	3,93 [0,72;72,93]; 0,1266 3,8 [0,73;69,58]; 0,1266 3,11 [-1,14;6,74]; 0,1266
Kategorie: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeitsreaktion/Anaphylaktische Reaktion											
PD-L1-Population	213	10 (4,7)	NR [NR;NR]	0,06	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	3,95 [0,76;72,58] 0,1152	3,72 [0,71;68,24]; 0,1350	4,38 [0,82;81,04]; 0,0909 4,23 [0,83;76,94]; 0,0909 3,58 [-0,73;7,33]; 0,0909
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion											
PD-L1-Population	213	3 (1,4)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,01 [0,15;58,86]; 0,4677 2,98 [0,16;57,04]; 0,4691 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2258

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
PT: Urtikaria											
PD-L1-Population	213	5 (2,3)	NR [NR;NR]	0,03	90	1 (1,1)	NR [NR;NR]	0,02	1,87 [0,30;35,92] 0,5405	1,82 [0,29;34,90]; 0,5591	2,14 [0,34;41,28]; 0,4561 2,11 [0,35;40,16]; 0,4561 1,24 [-2,77;4,26]; 0,4561
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte sich für die Kategorie Dermatitis (HR [95%-KI]: 3,22 [1,49;8,42]; p=0,0019), den PT Pruritus (HR [95%-KI]: 3,74 [1,50;12,49]; p=0,0030), die Kategorie Hyperthyroidismus (HR [95%-KI]: 5,39 [1,61;33,47]; p=0,0036), den PT Hyperthyroidismus (HR [95%-KI]: 7,66 [1,58;137,84]; p=0,0067), die Kategorie Hypothyreose (HR [95%-KI]: 3,87 [1,37;16,14]; p=0,0076), den PT Hypothyreose (HR [95%-KI]: 10,48 [2,23;186,92]; p=0,0007) und die Kategorie ausgewählte renale Erkrankungen (HR [95%-KI]: 5,80 [1,18;104,83]; p=0,0272) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Durvalumab. Für alle weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der Analyse des IDV bestätigten die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zum unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Kategorie: Dermatitis											
PD-L1-Population	213	3 (1,4)	NR [NR;NR]	0,02	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	3,01 [0,15;58,86]; 0,4677 2,98 [0,16;57,04]; 0,4691 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2258
Kategorie: Hyperthyroidismus											
PD-L1-Population	213	6 (2,8)	NR [NR;NR]	0,03	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	5,67 [0,32;101,72]; 0,2388 5,53 [0,31;97,11]; 0,2423 0,03 [0,00;0,06]; 0,0451
PT: Hyperthyroidismus											
PD-L1-Population	213	5 (2,3)	NR [NR;NR]	0,03	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	4,77 [0,26;87,26]; 0,2916 4,68 [0,26;83,72]; 0,2945 0,02 [0,00;0,05]; 0,0777
Kategorie: Hypothyreose											
PD-L1-Population	213	23 (10,8)	NR [NR;NR]	0,14	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	22,33 [1,34;371,72]; 0,0304 19,99 [1,23;325,52]; 0,0354 0,11 [0,06;0,15]; <0,0001
PT: Hypothyreose											
PD-L1-Population	213	22 (10,3)	NR [NR;NR]	0,14	90	0 (0,0)	NR [NR;NR]	0	NR [NR;NR]; NR	NR [NR;NR]; NR	21,27 [1,28; 354,49]; 0,0332 19,14 [1,17; 312,07]; 0,0382 0,10 [0,06;0,15]; <0,0001

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

PACIFIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab				BSC				Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC		
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	ID ^b	HR [95%-KI]; p-Wert ^c	IDV [95%-KI]; p-Wert ^d	OR [95%-KI]; p-Wert ^e RR [95%-KI]; p-Wert ^e ARR [95%-KI]; p-Wert ^e
Kategorie: Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	24 (11,3)	NR [NR;NR]	0,14	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	2,5 [0,97;8,52] 0,0596	2,27 [0,88;7,71]; 0,0962	2,73 [1,02;9,50]; 0,0460 2,54 [1,02;8,44]; 0,0460 6,82 [0,14;12,66]; 0,0460
PT: Pneumonitis											
PD-L1-Population	213	22 (10,3)	NR [NR;NR]	0,13	90	4 (4,4)	NR [NR;NR]	0,06	2,29 [0,87;7,82] 0,0959	2,07 [0,79;7,07]; 0,1478	2,48 [0,91;8,66]; 0,0768 2,32 [0,92;7,78]; 0,0768 5,88 [-0,72;11,59]; 0,0768
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Kaplan-Meier Methode b: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro Patientenjahr. c: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur; HR<1: Vorteil für Durvalumab d: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Poisson-Verteilung) und Behandlung als Faktor; p-Werte sind zweiseitig; KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; IDV <1: Vorteil für Durvalumab e: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. KI und Tests basieren auf der Profil-Likelihood; p-Werte sind zweiseitig; OR und RR >1: Vorteil für Durvalumab; ARR >0: Vorteil für Durvalumab. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet. ARR: Absolute Risikoreduktion (in %); BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; ID: Inzidenzdichte; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]											

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte sich für die Kategorie Hypothyreose und den zugehörigen PT Hypothyreose ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab bei Betrachtung des OR (OR [95%-KI]: 22,33 [1,34; 371,72]; $p=0,0304$ bzw. 21,27 [1,28; 354,49]; 0,0332). Die HR und das IDV waren jeweils nicht berechenbar.

Das IDV war lediglich für die Kategorie Pneumonitis und den PT Pneumonitis berechenbar. Diese beiden Ergebnisse der Analyse des IDV bestätigten die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Generell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [37]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hoher Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers in jeder der Subgruppen mindestens 10 Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten [37]. Interaktionstests wurden daher nur dann als sinnvoll erachtet, wenn pro Subgruppe mindestens 10 Patienten (addiert über beide Studienarme) vorhanden waren und in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse (addiert über beide Studienarme) vorlagen. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Subgruppenanalysen für Mortalität

In der PACIFIC-Studie waren Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben präspezifiziert [3]. Die präspezifizierten Subgruppenanalysen umfassen neben den Stratifizierungsfaktoren Alter, Geschlecht und Raucherstatus die Merkmale Krankheitsstadium, Histologie, Bestes Ansprechen auf vorherige antineoplastische Therapie, Art der Chemotherapie 1, Art der Chemotherapie 2, Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung, ECOG PS, Region, Ethnie, PD-L1-Status und EGFR.

Diese Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier nur für das Gesamtüberleben durchgeführt. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Subgruppe nach Land post-hoc analysiert.

Damit umfassen die Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens folgende Merkmale:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Raucherstatus (Raucher versus Nichtraucher)
- Krankheitsstadium (Stadium IIIA versus Stadium IIIB)
- Histologie (plattenepithelial versus andere)
- Bestes Ansprechen auf vorherige antineoplastische Therapie (vollständiges Ansprechen versus partielles Ansprechen versus stabile Erkrankung)

- Art der Chemotherapie 1 (gemcitabinbasiert versus nicht gemcitabinbasiert)
- Art der Chemotherapie 2 (cisplatinbasiert versus carboplatinbasiert versus cisplatin- und carboplatinbasiert)
- Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung (<14 Tage versus ≥ 14 Tage)
- ECOG PS (0 [normale Aktivität] versus 1 [eingeschränkte Aktivität]); Patienten mit fehlendem Performance Status wurden der Kategorie 1 (eingeschränkte Aktivität) zugeordnet.
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika); da weniger als 20 Ereignisse in der Subgruppe Südamerika auftraten, wurde die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika zusammengelegt. Dieses Vorgehen wurde im SAP im Falle einer geringen Patientenzahl in Südamerika präspezifiziert.
- Ethnie (weiß versus schwarz/afroamerikanisch versus asiatisch versus andere)
- PD-L1-Status (ursprünglich positiv [$\geq 25\%$] versus negativ [$<25\%$] versus unbekannt); Durch die Analyse der Patienten mit PD-L1 $\geq 1\%$ entsprechend nun $\geq 25\%$ versus $\geq 1\%$ bis $<25\%$. Falls mehrere Proben vorlagen, die am Tag oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, so wurde die Probe mit dem höchsten PD-L1-Wert verwendet.
- EGFR (positiv versus negativ versus unbekannt)
- Land (Deutschland versus Rest der Welt)

Gemäß VerfO sollen neben den im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen auch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden. Eine Subgruppenanalyse nach Zentrum wurde nicht durchgeführt, da in den einzelnen Zentren nur wenige Patienten behandelt wurden (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum). Die Subgruppenanalyse nach Ländern wurde durch die Analysen nach Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika) und Land (Deutschland versus Rest der Welt) bereits abgedeckt, sodass keine separate Betrachtung der einzelnen Länder erfolgte. Damit war die Untersuchung des Einflusses einer möglichen unterschiedlichen Versorgungssituation adäquat gewährleistet. Die Analyse nach Land (Deutschland versus Rest der Welt) ermöglichte eine Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland.

Wahl von Trennpunkten und Subgruppenkategorien

Für die meisten der oben genannten Subgruppenanalysen wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

Für die Subgruppenanalyse nach Art der Chemotherapie wurde neben der im SAP gewählten Einteilung in cisplatinbasiert versus carboplatinbasiert zusätzlich die Kategorie cisplatin- und carboplatinbasiert betrachtet, da einige Patienten sowohl cisplatin- als auch carboplatinbasierte Chemotherapie erhielten.

Für das quantitative Merkmal Alter wurde die präspezifizierte und gängige Einteilung in unter 65 Jahre und 65 Jahre und älter gewählt. In der PACIFIC-Studie wurde die Randomisierung nach diesem Merkmal entsprechend der hier verwendeten Grenze stratifiziert (<65 vs. ≥65 Jahre).

Für das Merkmal PD-L1-Status wurde ebenfalls die präspezifizierte Einteilung in „positiv (≥25%)“ und „negativ (<25%)“ gewählt. Der in dieser Studie verwendete PD-L1 (SP263)-Test konnte bereits seine Zuverlässigkeit zur Bestimmung der PD-L1-Expression basierend auf einem Cut-off-Wert von <25% für negative bzw. ≥25% für positiv gefärbte Tumorzellen zeigen [55].

Für das Merkmal EGFR wurde aufgrund der hohen Anzahl an Patienten mit unbekanntem EGFR-Status neben den präspezifizierten Kategorien „negativ“ und „positiv“ die Kategorie „unbekannt“ betrachtet.

Für das Merkmal Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung wurde die präspezifizierte Einteilung in „<14 Tage“ und „≥14 Tage“ gewählt. Ursprünglich wurde in der PACIFIC-Studie gefordert, dass die Randomisierung der Patienten innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Bestrahlung stattfand. Um das Abklingen von Toxizitäten nach der Bestrahlung zu ermöglichen, wurde im Protokoll Amendment 4 die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur Randomisierung auf bis zu 42 Tage erhöht und die Auswertung dieser Subgruppe eingeführt.

Subgruppenanalysen für Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse

Gemäß den formalen Anforderungen des G-BA wurden neben den präspezifizierten Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben folgende Subgruppenanalysen für alle weiteren Endpunkte, die im Rahmen dieses Dossiers adressiert wurden, post-hoc durchgeführt und dargestellt (Fernmetastasen, Zeit bis zur Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse).

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika); da weniger als 20 Ereignisse in der Subgruppe Südamerika auftraten, wurde die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika zusammengelegt. Dieses Vorgehen wurde im SAP für das Gesamtüberleben im Falle einer geringen Patientenzahl in Südamerika präspezifiziert.
- ECOG PS (0 [normale Aktivität] versus 1 [eingeschränkte Aktivität]); Patienten mit fehlendem Performance Status wurden der Kategorie 1 (eingeschränkte Aktivität) zugeordnet.

Für diese Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll für das Gesamtüberleben präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Zunächst wurden in Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests $<0,05$ ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6 gegliedert nach den Endpunkten. Die zugehörigen Kaplan-Meier Plots wurden ebenfalls dargestellt.

Tabelle 4-42: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für Gesamtüberleben der PACIFIC-Studie (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie	Interaktions-p-Werte
Mortalität: Gesamtüberleben	
Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,0906
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6084
Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	0,4612
ECOG PS (0 vs. 1)	0,0973
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	0,2512
Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher)	0,2587
Krankheitsstadium (IIIA vs. IIIB)	0,1598
Histologie (plattenepithelial vs. andere)	0,7183
Bestes Ansprechen auf vorherige antineoplastische Therapie (CR vs. PR vs. stabile Erkrankung)	N.B.
Art der Chemotherapie 1 (gemcitabin- vs. nicht gemcitabinbasiert)	N.B.
Art der Chemotherapie 2 (cisplatin- vs. carboplatin- vs. cis- und carboplatinbasiert)	N.B.
Ethnie (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)	N.B.
Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung (<14 Tage vs. ≥ 14 Tage)	0,2437
PD-L1-Status (positiv $\geq 25\%$ vs. negativ $<25\%$ vs. unbekannt)	0,4456
EGFR (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,6152
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; N.B.: nicht berechenbar, da weniger als 10 Patienten in einer der Subgruppen oder weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen.; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PR: Partielles Ansprechen; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]	

Tabelle 4-43: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse der PACIFIC-Studie (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Morbidität: Fernmetastasen				
Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen	0,0241	0,4971	0,4868	0,3529
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie				
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,0624	0,6696	0,6989	0,5992
Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand				
<i>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen und Einzelsymptome</i>				
<i>Fatigue</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4077	0,1091	0,2367	0,7822
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,6929	0,3834	0,8678	0,0734
<i>Schmerzen</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4967	0,1148	0,9135	0,1295
<i>Dyspnoe</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,6854	0,9271	0,6944	0,7197
<i>Schlaflosigkeit</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,5002	0,2971	0,3878	0,5481
<i>Appetitverlust</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,2972	0,5336	0,7230	0,4830
<i>Verstopfung</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4607	0,5940	0,3500	0,1615
<i>Diarrhö</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4125	0,2210	0,5549	0,1917
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,2620	0,1110	0,4513	0,1928
<i>EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen</i>				
<i>Dyspnoe</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,1059	0,3606	0,6866	0,8692
<i>Schmerzen in der Brust</i>				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,1476	0,3012	0,7459	0,8732

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Schmerzen im Arm oder in der Schulter				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,0510	0,3768	0,7738	0,9499
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,1826	0,0606	0,6510	0,5513
Husten				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4892	0,8191	0,7070	0,9236
Hämoptyse				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,0065	0,9240	0,5405	0,0922
Wunder Mund				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,1470	0,9507	0,0941	0,3292
Dysphagie				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,3233	0,0187	0,4294	0,1370
Periphere Neuropathie				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,6578	0,2925	0,3173	0,7294
Haarausfall				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,7815	0,6878	0,6553	0,4620
EQ-5D-5L VAS				
Zeit bis zur Verschlechterung, MID 7 Punkte	0,4524	0,5901	0,4266	0,0442
Zeit bis zur Verschlechterung, MID 10 Punkte	0,3787	0,9942	0,5703	0,0227
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen				
Globaler Gesundheitsstatus				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4285	0,8966	0,5000	0,1635
Physische Funktion				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,2283	0,7528	0,8897	0,6498
Rollenfunktion				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4247	0,4314	0,2031	0,8020
Kognitive Funktion				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,4336	0,0508	0,8017	0,6810
Emotionale Funktion				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,0115	0,0379	0,5129	0,5884

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Soziale Funktion				
Zeit bis zur Verschlechterung	0,6139	0,3448	0,6487	0,2381
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	0,0832	0,2743	0,9681	0,6154
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,1471	0,2593	0,3645	0,0169
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,2056	0,5742	0,2798	0,8415
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4	0,0708	0,4958	0,6977	0,4128
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	N.B.	0,5603	N.B.	N.B.
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	0,6416	0,0769	0,9771	0,2954
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4	0,9309	0,6665	0,1353	0,2075
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	0,4849	0,2430	0,0135	0,2464
Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4	N.B.	N.B.	N.B.	0,4453
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,5625	0,0144	0,4331	0,1837
Arthralgie (PT)	0,1026	0,1077	0,2780	0,0855
Asthenie (PT)	0,4529	0,4600	0,6979	0,8634

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Rückenschmerzen (PT)	0,5314	0,0646	0,4999	0,6533
Herzerkrankungen (SOC)	0,3438	0,7617	0,8156	0,1295
Verstopfung (PT)	0,0688	0,0613	0,5580	0,9366
Husten (PT)	0,4970	0,6689	0,5582	0,9354
Verminderter Appetit (PT)	0,9104	0,2894	0,2754	0,2745
Diarrhö (PT)	0,4419	0,0038	0,8405	0,5554
Schwindelgefühl (PT)	0,1630	0,0247	0,5302	0,0990
Dyspnoe (PT)	0,6162	0,7195	0,5459	0,7750
Endokrine Erkrankungen (SOC)	0,9343	0,1813	0,5206	0,8362
Fatigue (PT)	0,6610	0,3112	0,1268	0,1477
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,9766	0,3510	0,2239	0,0624
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,8682	0,7445	0,9097	0,9348
Kopfschmerz (PT)	0,4619	0,7686	0,1415	0,8091
Hypothyreose (PT)	0,2583	0,2881	0,2444	0,3584
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,8657	0,2279	0,1706	0,0054
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,2742	0,7700	0,2572	0,2849
Untersuchungen (SOC)	0,6439	0,1550	0,3338	0,0462
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,7139	0,5299	0,0668	0,6517
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,7386	0,8014	0,7851	0,9471
Nasopharyngitis (PT)	0,0910	0,3668	0,1848	0,0853
Übelkeit (PT)	0,6408	0,7453	0,7200	0,7042
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,5441	0,2878	0,0623	0,7322
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)	0,0592	0,0172	0,5235	0,1644
Pneumonie (PT)	0,9668	0,2647	0,3137	0,1663
Pneumonitis (PT)	0,5591	0,8075	0,1745	0,5833
Pruritus (PT)	0,3912	0,8593	0,1049	0,0156
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,3533	0,1047	0,3055	0,7906

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Fieber (PT)	0,7919	0,0978	0,4712	0,1240
Strahlenbedingte Pneumonitis (PT)	0,1952	0,6246	0,3343	0,4693
Ausschlag (PT)	0,1530	0,6483	0,9422	0,0633
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,1472	0,0667	0,4080	0,6180
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,4921	0,9292	0,1077	0,4642
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,6830	0,4762	0,4157	0,1559
Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,9307	0,4944	0,2979	0,5747
Gefäßerkrankungen (SOC)	0,8862	0,6431	0,2406	0,0681
Erbrechen (PT)	0,2848	0,5560	0,2441	0,7678
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)				
Herzerkrankungen (SOC)	N.B.	0,5137	0,3704	N.B.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,1282	0,1739	0,3768	0,7903
Pneumonie (PT)	0,8821	N.B.	0,1221	0,1942
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,7666	0,3770	0,6181	0,2139
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,0181	0,2872	0,0318	0,8542
Untersuchungen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,3097	0,8579	N.B.	0,7366
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,1920	0,0054	N.B.	0,5835
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)				
Herzerkrankungen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Hämoptye (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Darmobstruktion (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Pneumonie (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Strahlenbedingte Pneumonitis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)				
Herzerkrankungen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Dyspnoe (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Pneumonie (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Nekrotisierende Pneumonie (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Pneumonitis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Strahlenbedingte Pneumonitis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	N.B.	N.B.	N.B.	0,4792
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)				
Akute Nierenschädigung (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erhöhte Alaninaminotransferase (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erhöhte Amylase (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erhöhte Aspartataminotransferase (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erhöhtes Kreatinin im Blut (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erniedrigtes Thyreotropin im Blut (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Erhöhtes Thyreotropin im Blut (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Kolitis (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Dermatitis (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Dermatitis (PT)	0,5790	0,7063	0,2595	0,0708
Diarrhö (Kategorie)	0,4419	0,0038	0,8405	0,5554
Diarrhö (PT)	0,4419	0,0038	0,8405	0,5554
Enterokolitis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erythem (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erhöhtes Leberenzym (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Anomale Leberfunktion (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Hepatitis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Hyperthyroidismus (Kategorie)	0,7667	0,3255	0,6306	0,9774
Hyperthyroidismus (PT)	0,3345	0,4446	0,2891	0,1922
Hypothyreose (Kategorie)	0,6341	0,0921	0,1658	0,0972
Hypothyreose (PT)	0,2583	0,2881	0,2444	0,3584
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/ Überempfindlichkeitsreaktion/ Anaphylaktische Reaktion (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Interstitielle Lungenerkrankung (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Erhöhte Lipase (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Sonstige (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Pneumonitis (Kategorie)	0,7040	0,5648	0,3155	0,8334
Pneumonitis (PT)	0,5591	0,8075	0,1745	0,5833
Pruritus (PT)	0,3912	0,8593	0,1049	0,0156
Pruritus generalisiert (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Psoriasis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Ausschlag (Kategorie)	0,4912	0,5821	0,7148	0,0425
Ausschlag (PT)	0,1530	0,6483	0,9422	0,0633
Erythematöser Hautausschlag (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Makulo-papulöser Ausschlag (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Ausschlag mit Juckreiz (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

PACIFIC-Studie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Europa vs. Süd- und Nordamerika)	ECOG PS (0 vs. 1)
Ausgewählte hepatische Ereignisse (Kategorie)	0,3504	0,7226	0,0854	0,5923
Ausgewählte pankreatische Ereignisse (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Ausgewählte renale Erkrankungen (Kategorie)	0,3623	0,4498	N.B.	N.B.
Erhöhte Transaminasen (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Urtikaria (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Vasculitis (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<i>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)</i>				
Dermatitis (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Hyperthyroidismus (Kategorie)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Hyperthyroidismus (PT)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Hypothyreose (Kategorie)	0,9978	0,9978	>0,9999	0,9978
Hypothyreose (PT)	0,9978	0,9978	>0,9999	0,9978
Pneumonitis (Kategorie)	0,4136	0,4822	0,0179	0,4459
Pneumonitis (PT)	0,3374	0,3977	0,0181	0,4693
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; N.B.: nicht berechenbar, da weniger als 10 Patienten in einer der Subgruppen oder weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen.; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]				

4.3.1.3.2.1 Mortalität - RCT

Für die Subgruppenanalyse des Endpunktes Gesamtüberleben zeigten sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Fernmetastasen – RCT

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Fernmetastasen ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich Alter ($p=0,0241$). Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Fernmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Sub-gruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	N	n ^b (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen							
Alter (Interaktionstest: $p=0,0241$)							
<65 Jahre	116	31 (26,7)	NR [29,9;NR]	51	31 (60,8)	14,8 [8,2;20,6]	0,29 [0,18;0,49]; <0,0001
≥65 Jahre	96	35 (36,5)	26,9 [20,1;NR]	40	21 (52,5)	20,2 [9,0;31,0]	0,66 [0,39;1,16]; 0,1463
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% Analysepopulation: FAS (ITT) a: Analyse der HR mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells in jeder Subgruppe; p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test; Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die nicht verstarben und keine Fernmetastasen aufwiesen oder Patienten, die nach zwei oder mehr verpassten Visiten starben oder Fernmetastasen aufwiesen, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) zensiert, oder sie wurden zu Tag 1 zensiert, falls es keine durchgeführte Visiten oder Baseline-Daten gab, außer sie verstarben innerhalb zwei Visiten nach Baseline. c: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für Patienten <65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab. Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

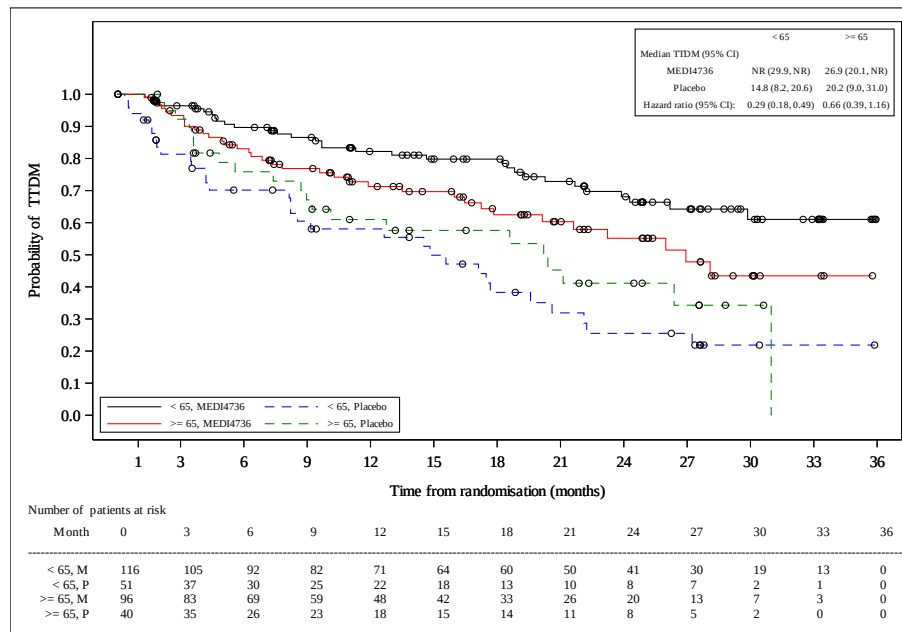


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Fernmetastasen nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; TTD: Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie - RCT

Für die Subgruppenanalyse des Endpunktes Zeit bis zur Folgetherapie zeigten sich keine Belege für Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen und Einzelsymptome

Für die Subgruppenanalyse des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine Belege für Effektmodifikation.

EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen

Zeit bis zur Verschlechterung

Für die Subgruppenanalyse des EORTC QLQ-LC13 ergaben sich für das Symptom Hämoptyse Belege für eine Effektmodifikation hinsichtlich Alter ($p=0,0065$) und für das Symptom Dysphagie hinsichtlich Geschlecht ($p=0,0187$). Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Messinstrument Subgruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N ^b	n ^c (%)	Median ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EORTC QLQ LC13 – Hämoptyse							
Alter (Interaktionstest: p=0,0065)							
<65 Jahre	116	19 (16,4)	NR [NR;NR]	51	16 (31,4)	29,6 [9,2;NR]	0,38 [0,19;0,74]; 0,0056
≥65 Jahre	94	30 (31,9)	NR [13,8;NR]	39	9 (23,1)	NR [13,6;NR]	1,39 [0,69;3,10]; 0,3761
EORTC QLQ-LC13 –Dysphagie							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0187)							
Männlich	138	33 (23,9)	NR [NR;NR]	60	21 (35,0)	29,6 [14,8;NR]	0,56 [0,32;0,98]; 0,0435
Weiblich	63	26 (41,3)	21,7 [9,2;NR]	24	5 (20,8)	25,1 [9,2;NR]	1,85 [0,77;5,49]; 0,1775
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% Analysepopulation: FAS (ITT), Patienten mit Baseline-Score ≥10 Punkte a: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. b: Anzahl an Patienten mit einem Baseline-Score ≥10 Punkte (EORTC QLQ-LC13). c: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. d: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für das Symptom Hämoptyse zeigte sich für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab. Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Dysphagie zeigte sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab. Für weibliche Patienten zeigte sich kein statistisch

signifikanter Effekt zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

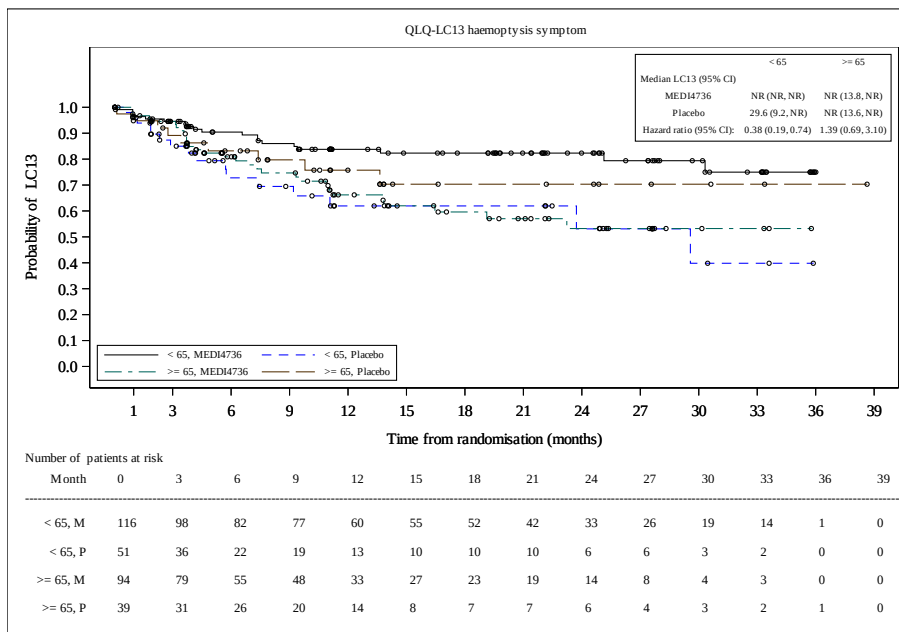


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Hämoptyse nach Alter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

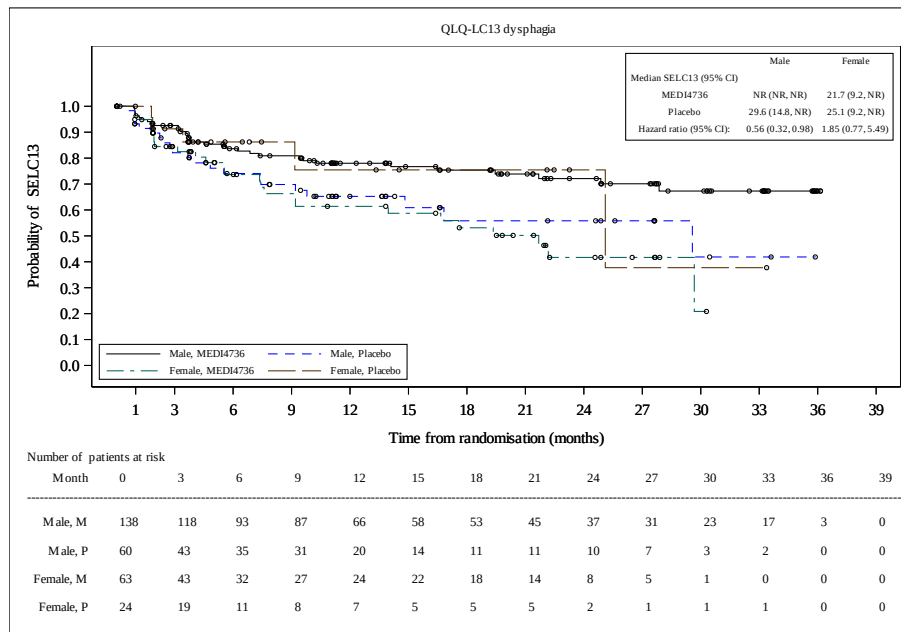


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≤ 90 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

EQ-5D-5L VAS

Für die Subgruppenanalyse des EQ-5D-5L VAS ergaben sich Belege für Effektmodifikationen hinsichtlich des ECOG PS für die MID von 7 Punkten ($p=0,0442$) und für die MID von 10 Punkten ($p=0,0227$). Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Messinstrument Subgruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N ^b	n ^c (%)	Median ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D-5L VAS: MID: 7 Punkte							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0442)							
0 (normale Aktivität)	105	61 (58,1)	9,1 [4,6;19,3]	45	19 (42,2)	13,6 [4,8;NR]	1,37 [0,83;2,35]; 0,2206
1 (eingeschränkte Aktivität)	107	57 (53,3)	7,6 [4,6;19,9]	45	30 (66,7)	3,8 [2,9;9,2]	0,68 [0,44;1,07]; 0,0938
EQ-5D-5L VAS: MID: 10 Punkte							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0227)							
0 (normale Aktivität)	105	61 (58,1)	9,2 [4,6;19,3]	45	18 (40,0)	14,3 [5,6;NR]	1,48 [0,90;2,59]; 0,1276
1 (eingeschränkte Aktivität)	107	54 (50,5)	13,8 [4,7;NR]	45	29 (64,4)	3,8 [3,4;9,2]	0,67 [0,43;1,07]; 0,0944
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: FAS (ITT), Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte a: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. b: Anzahl an Patienten mit einem Baseline-Score ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (EQ-5D-5L VAS). c: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. d: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für keine der beiden Subgruppenkategorien zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt bei einer MID von 7 Punkten. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft. Auch für die MID von 10 Punkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte. Diese Effektmodifikation wurde ebenfalls als nicht fazitrelevant eingestuft.

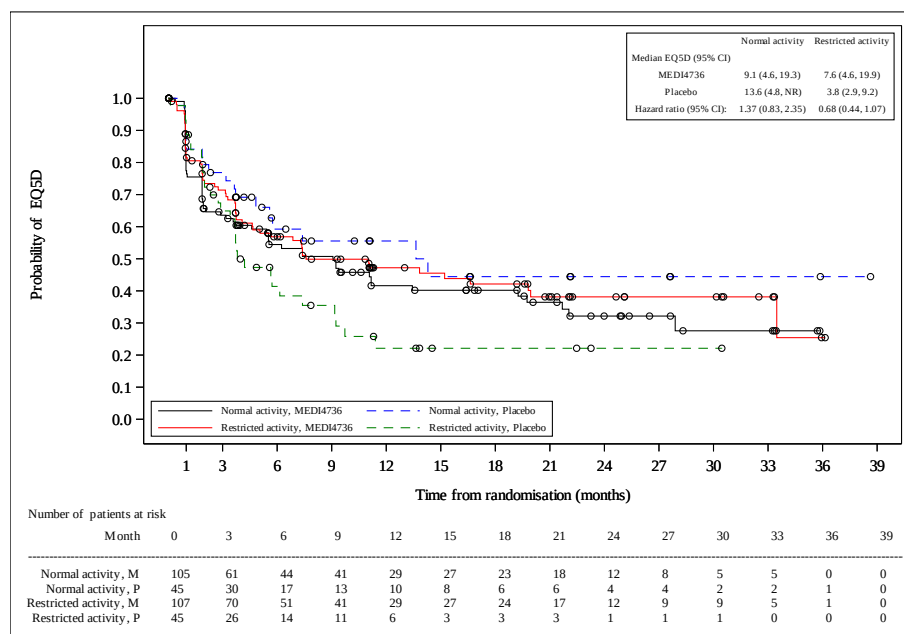


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 7 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

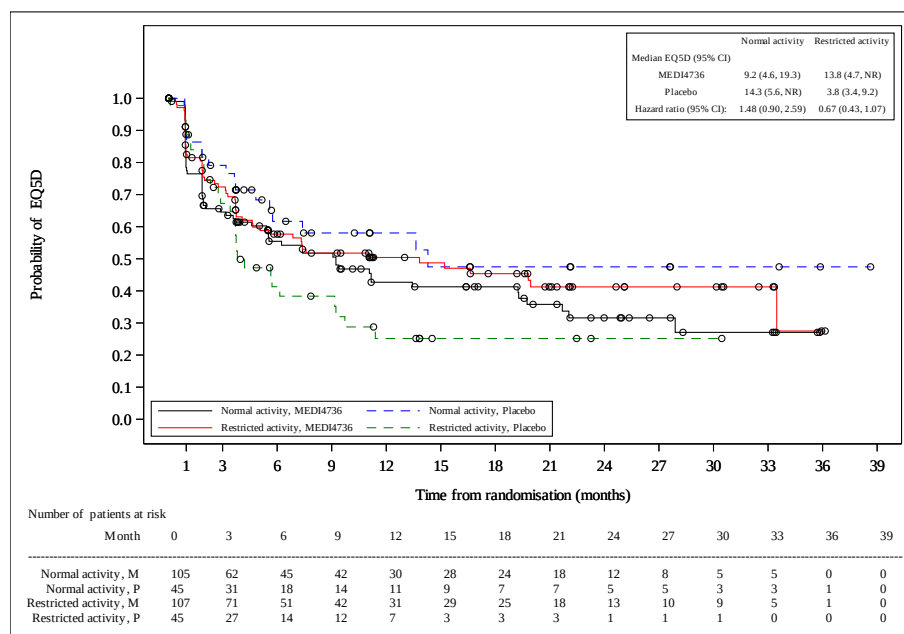


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt emotionale Funktion ergaben sich Belege für Effektmodifikationen hinsichtlich Alter ($p=0,0115$) und Geschlecht ($p=0,0379$). Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-47 dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Messinstrument Subgruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N ^b	n ^c (%)	Median ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EORTC QLQ C30 - Emotionale Funktion							
Alter (Interaktionstest: p=0,0115)							
<65 Jahre	114	47 (41,2)	27,9 [9,4;NR]	51	31 (60,8)	5,8 [3,7;11,3]	0,51 [0,33;0,82]; 0,0053
≥65 Jahre	96	47 (49,0)	10,3 [5,7;36,1]	38	15 (39,5)	NR [7,4;NR]	1,32 [0,76;2,45]; 0,3380
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0379)							
Männlich	144	53 (36,8)	36,1 [21,7;36,1]	64	34 (53,1)	9,8 [4,8;19,5]	0,58 [0,38;0,90]; 0,0156
Weiblich	66	41 (62,1)	5,1 [3,7;7,6]	25	12 (48,0)	7,4 [3,4;NR]	1,25 [0,68;2,50]; 0,4884
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% Analysepopulation: FAS (ITT), Patienten mit Baseline-Score ≥10 Punkte a: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. b: Anzahl an Patienten mit einem Baseline-Score ≥10 Punkte (EORTC QLQ-C30). c: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. d: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Hinsichtlich der emotionalen Funktion zeigte sich für Patienten <65 Jahre und für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab. Für Patienten ≥65 Jahre und für Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikationen wurden als nicht fazitrelevant eingestuft.

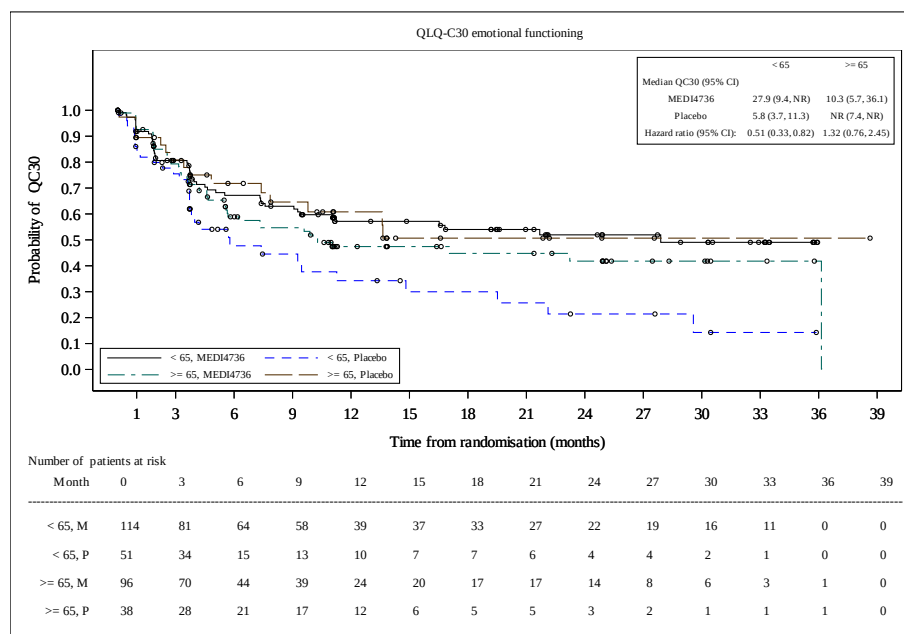


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

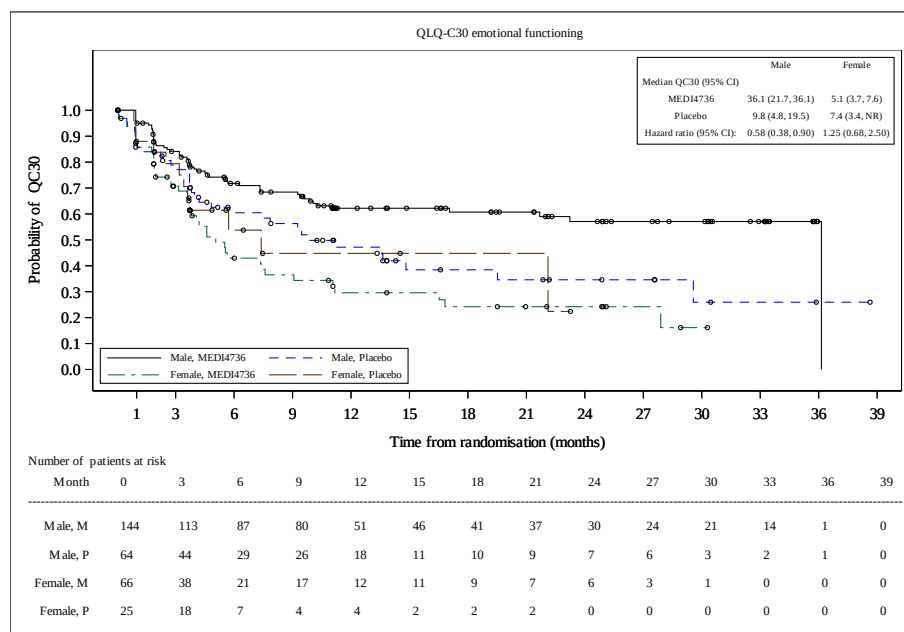


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patienten mit Baseline-Score ≥ 10 Punkte, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG PS ($p=0,0169$). Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Sub-gruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0169)							
0 (normale Aktivität)	105	28 (26,7)	NR [NR;NR]	45	3 (6,7)	NR [NR;NR]	4,18 [1,48;17,50]; 0,0046
1 (eingeschränkte Aktivität)	108	36 (33,3)	NR [NR;NR]	45	15 (33,3)	NR [7,9;NR]	0,97 [0,54;1,83]; 0,9237
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. HR<1: Vorteil für Durvalumab b: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich für Patienten mit einem ECOG PS 0 (normale Aktivität) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Durvalumab, für Patienten mit ECOG PS 1 (eingeschränkte Aktivität) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab und BSC. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

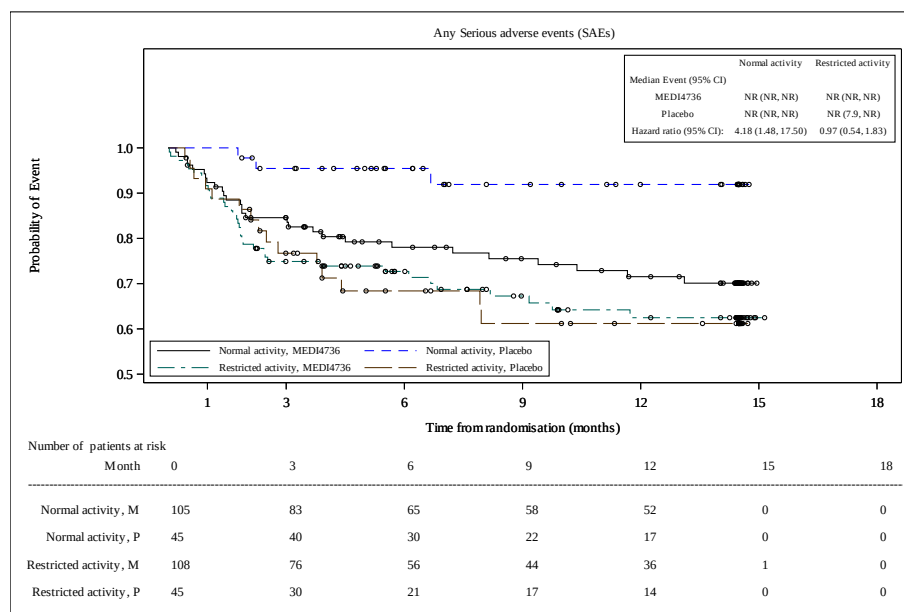


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt immunvermittelte unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variablen Region ($p=0,0135$). Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Subgruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse^c als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse							
Region (Interaktionstest: p=0,0135)							
Asien	49	14 (28,6)	NR [NR;NR]	25	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]
Europa	86	20 (23,3)	NR [NR;NR]	38	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]
Süd- und Nordamerika	78	24 (30,8)	NR [NR;NR]	27	4 (14,8)	NR [NR;NR]	2,07 [0,80;7,06]; 0,1421
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. HR<1: Vorteil für Durvalumab b: Kaplan-Meier Methode c: Adjudiziert durch den Sponsor. Die AESI-Kategorie „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeitsreaktion/ Anaphylaktische Reaktion“ wurde keiner Adjudizierung unterzogen. BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Hinsichtlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zeigte sich für Patienten aus Süd- und Nordamerika kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für Patienten aus Europa und Asien war der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht berechenbar aufgrund der fehlenden Ereignisse unter einer Behandlung mit BSC. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

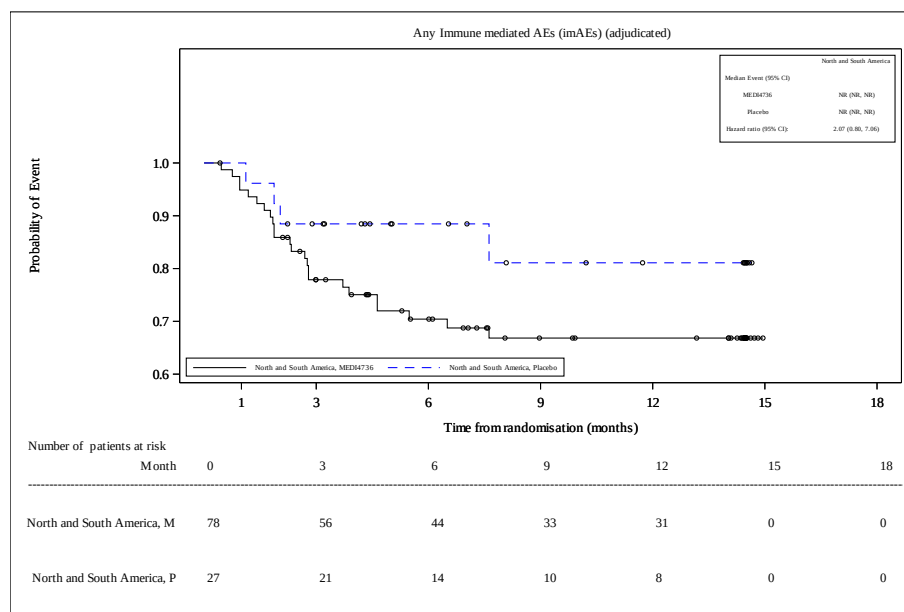


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), Diarrhö (PT), Schwindelgefühl (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Untersuchungen (SOC), Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT) und Pruritus (PT) ergaben sich jeweils Belege für eine Effektmodifikation. Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Subgruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI];p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0144)							
Männlich	145	22 (15,2)	NR [NR;NR]	64	4 (6,3)	NR [NR;NR]	2,28 [0,87;7,80]; 0,0969
Weiblich	68	8 (11,8)	NR [NR;NR]	26	7 (26,9)	NR [9,8;NR]	0,38 [0,14;1,10]; 0,0736
Diarrhö (PT)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0038)							
Männlich	145	24 (16,6)	NR [NR;NR]	64	13 (20,3)	NR [NR;NR]	0,71 [0,36;1,43]; 0,3221
Weiblich	68	19 (27,9)	NR [NR;NR]	26	1 (3,8)	NR [NR;NR]	7,99 [1,66;143,64]; 0,0051
Schwindelgefühl (PT)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0247)							
Männlich	145	7 (4,8)	NR [NR;NR]	64	11 (17,2)	NR [NR;NR]	0,23 [0,09;0,59]; 0,0024
Weiblich	68	6 (8,8)	NR [NR;NR]	26	1 (3,8)	NR [NR;NR]	2,36 [0,40;44,53]; 0,3813
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0054)							
0 (normale Aktivität)	105	59 (56,2)	8,5 [4,9;10,0]	45	13 (28,9)	NR [9,6;NR]	2,41 [1,37;4,60]; 0,0018
1 (eingeschränkte Aktivität)	108	60 (55,6)	7,8 [4,8;10,4]	45	25 (55,6)	7,2 [1,9;9,5]	0,83 [0,53;1,35]; 0,4439
Untersuchungen (SOC)							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0462)							
0 (normale Aktivität)	105	27 (25,7)	NR [NR;NR]	45	11 (24,4)	NR [NR;NR]	1,05 [0,54;2,22]; 0,8852
1 (eingeschränkte Aktivität)	108	33 (30,6)	NR [13,4;NR]	45	4 (8,9)	NR [NR;NR]	3,48 [1,39;11,69]; 0,0058

PACIFIC-Studie Endpunkt Sub-gruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI];p-Wert
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0172)							
Männlich	145	14 (9,7)	NR [NR;NR]	64	6 (9,4)	NR [NR;NR]	0,93 [0,37;2,62]; 0,8763
Weiblich	68	2 (2,9)	NR [NR;NR]	26	6 (23,1)	NR [NR;NR]	0,11 [0,02;0,50]; 0,0035
Pruritus (PT)							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0156)							
0 (normale Aktivität)	105	19 (18,1)	NR [NR;NR]	45	0	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]; NR
1 (eingeschränkte Aktivität)	108	17 (15,7)	NR [NR;NR]	45	4 (8,9)	NR [NR;NR]	1,71 [0,63;5,94]; 0,3103
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. HR<1: Vorteil für Durvalumab b: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable Geschlecht (p=0,0144). Für beide Geschlechter zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Diarrhö (PT) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable Geschlecht (p=0,0038). Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Schwindelgefühl (PT) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable Geschlecht ($p=0,0247$). Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab, für Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG PS ($p=0,0054$). Für Patienten mit ECOG PS 0 (normale Aktivität) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Durvalumab, für Patienten ECOG PS 1 (eingeschränkte Aktivität) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Untersuchungen (SOC) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG PS ($p=0,0462$). Für Patienten mit ECOG PS 0 (normale Aktivität) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, für Patienten mit ECOG PS 1 (eingeschränkte Aktivität) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable Geschlecht ($p=0,0172$). Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Durvalumab, für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Pruritus (PT) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG PS ($p=0,0156$). Für Patienten mit ECOG PS 0 (normale Aktivität) waren die Effektschätzer nicht berechenbar und für Patienten mit ECOG PS 1 (eingeschränkte Aktivität) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

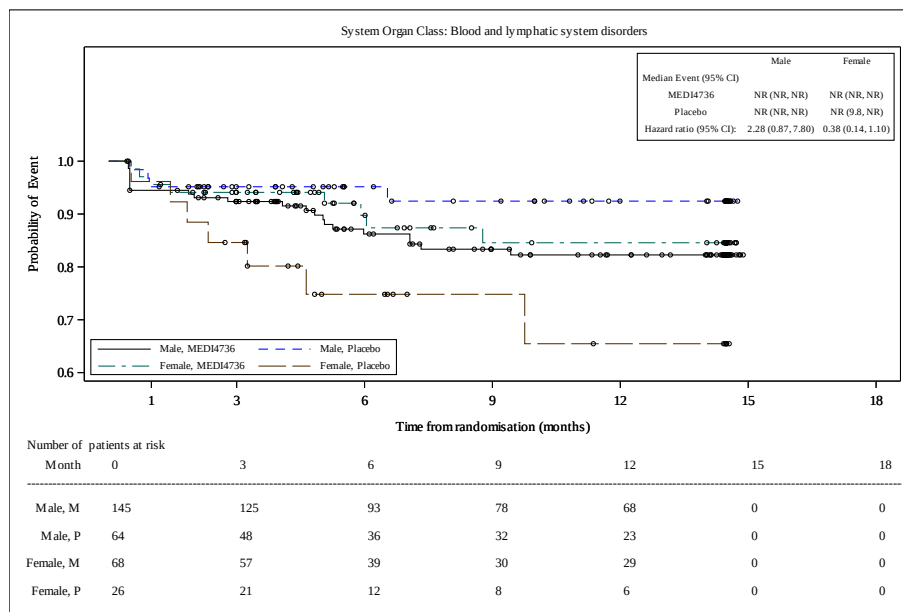


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

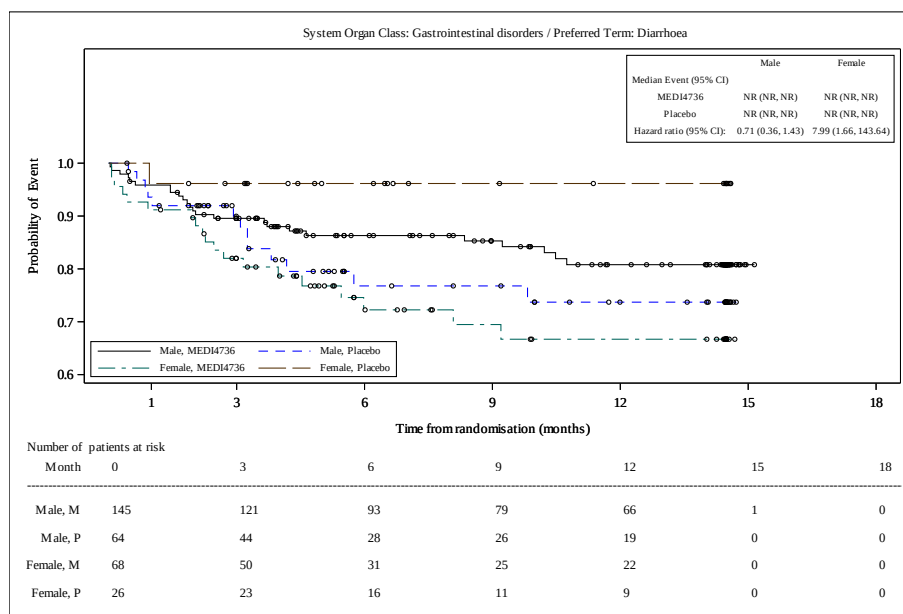


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

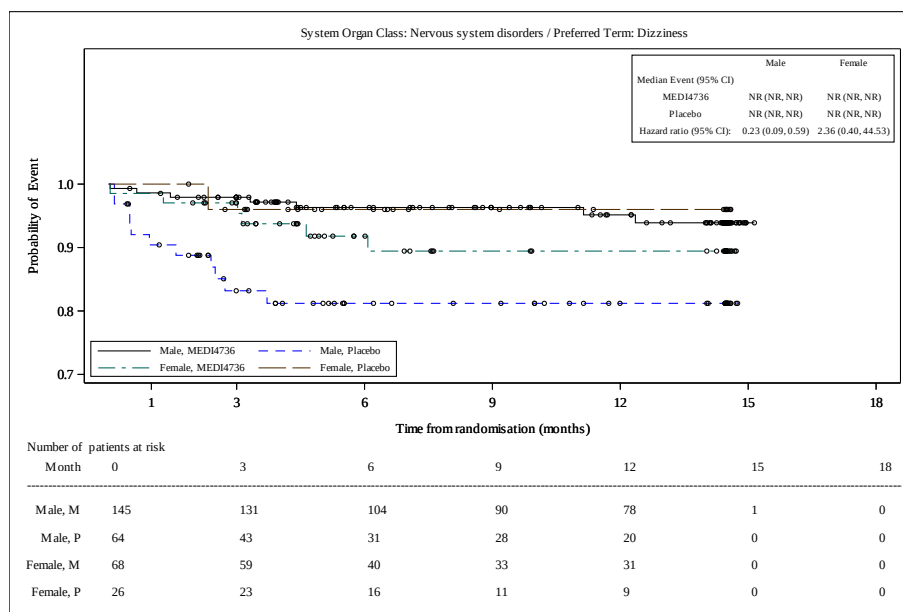


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Schwindelgefühl nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

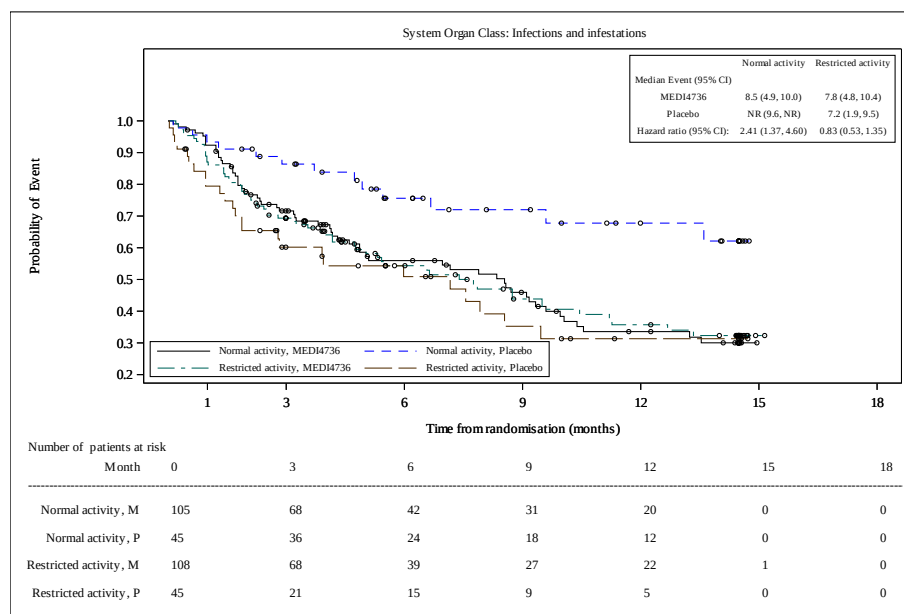


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

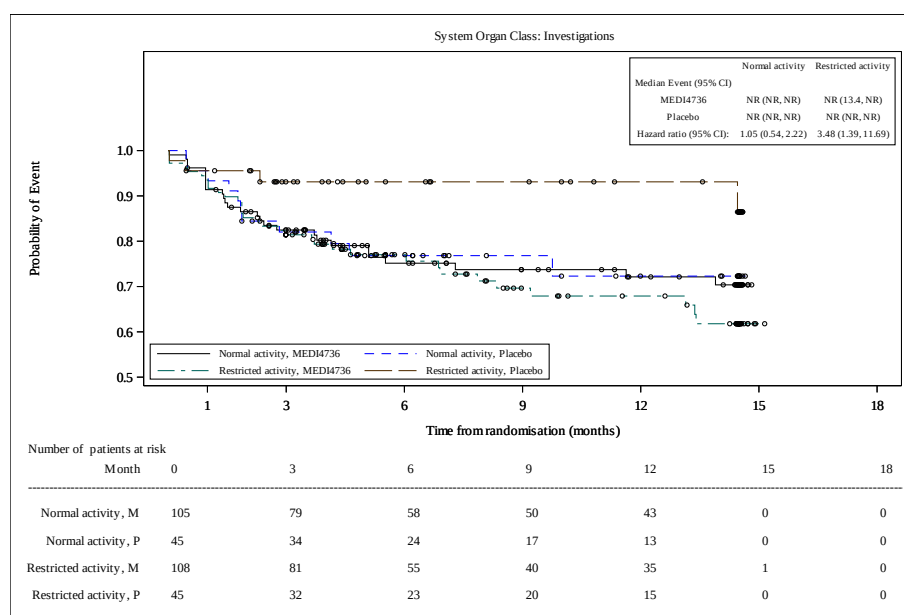


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Untersuchungen nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

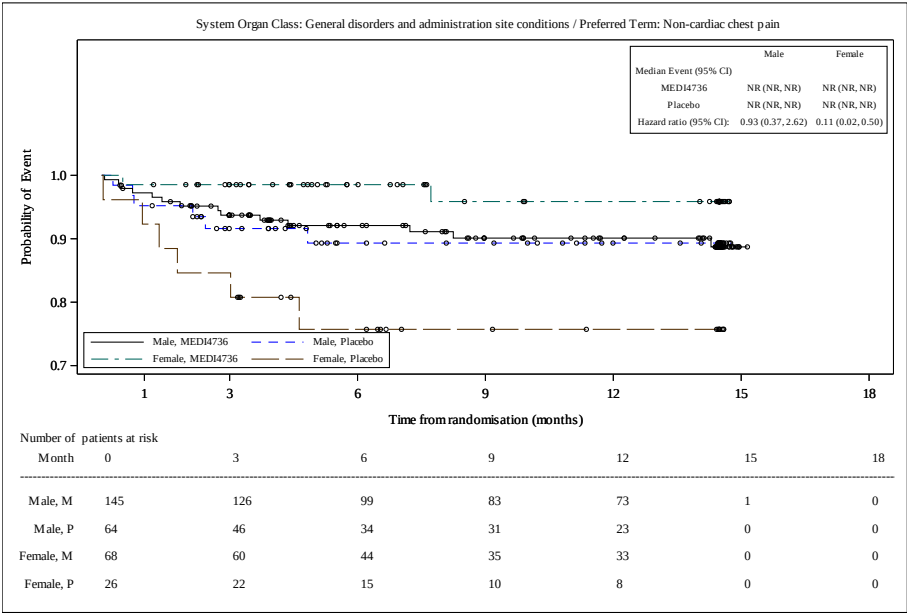


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

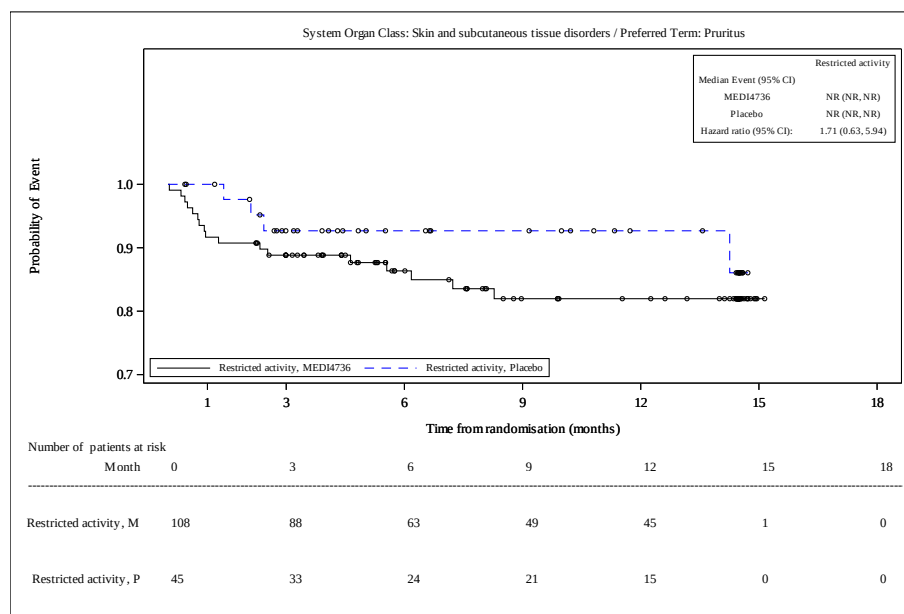


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Pruritus nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme

Für die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) ergaben sich jeweils Belege für eine Effektmodifikation. Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Sub-gruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
Alter (Interaktionstest: p=0,0181)							
<65 Jahre	116	10 (8,6)	NR [NR;NR]	51	7 (13,7)	NR [NR;NR]	0,52 [0,20;1,45]; 0,2019
≥65 Jahre	97	12 (12,4)	NR [NR;NR]	39	1 (2,6)	NR [NR;NR]	4,96 [0,98;90,41]; 0,0539
Region (Interaktionstest: p=0,0318)							
Asien	49	6 (12,2)	NR [NR;NR]	25	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]; NR
Europa	86	5 (5,8)	NR [NR;NR]	38	5 (13,2)	NR [NR;NR]	0,37 [0,10;1,33]; 0,1242
Süd- und Nord-amerika	78	11 (14,1)	NR [NR;NR]	27	3 (11,1)	NR [NR;NR]	1,10 [0,34;4,87]; 0,8828
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0054)							
Männlich	145	13 (9,0)	NR [NR;NR]	64	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]; NR
Weiblich	68	4 (5,9)	NR [NR;NR]	26	3 (11,5)	NR [NR;NR]	0,47 [0,10;2,39]; 0,3366
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. HR<1: Vorteil für Durvalumab b: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Variablen Alter ($p=0,0181$) und Region ($p=0,0318$). Für Patienten <65 Jahre zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied, für Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für die Region Asien waren die Effektschätzer nicht berechenbar. Für die Regionen Europa sowie Süd- und Nordamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikationen wurden jeweils als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable Geschlecht ($p=0,0054$). Für Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, für Männer hingegen waren die Effektschätzer nicht berechenbar. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

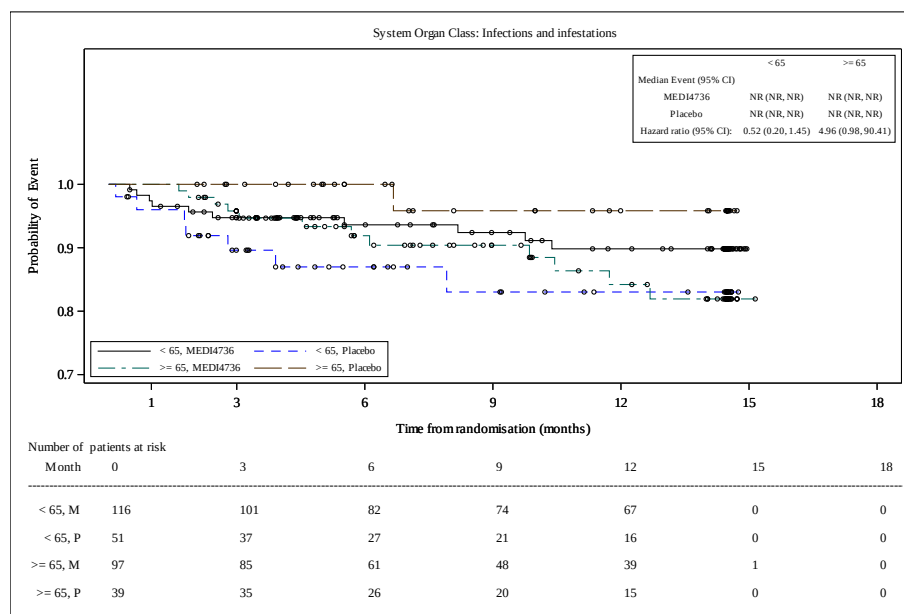


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

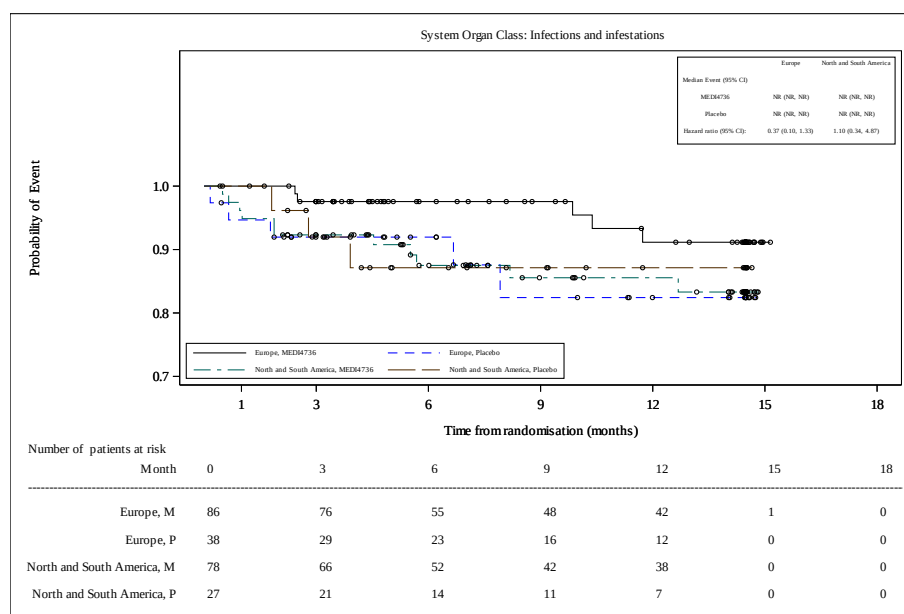


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

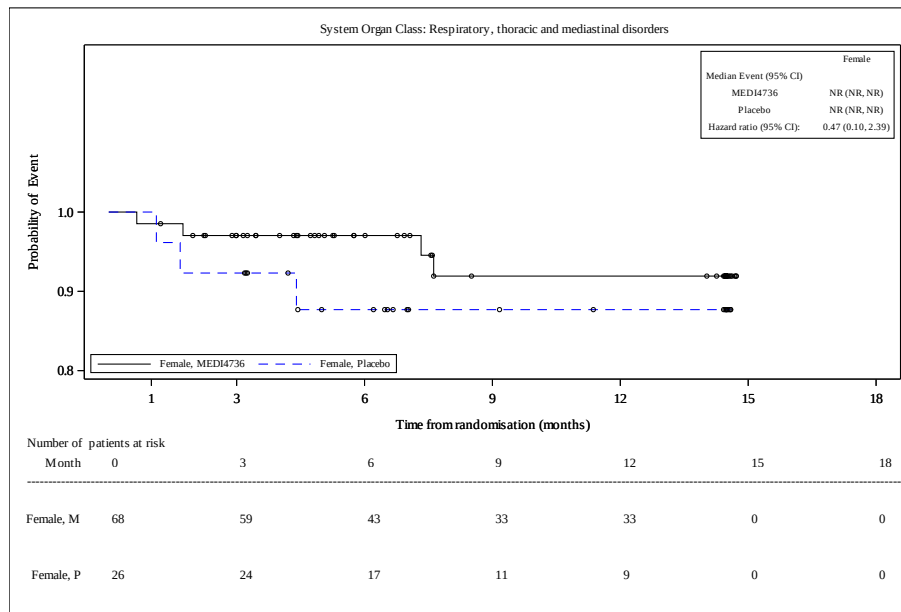


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die folgenden Endpunkte ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht: Diarrhö (Kategorie) und Diarrhö (PT). Für die Endpunkte Pruritus (PT) und Ausschlag (Kategorie) ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation in der Subgruppe ECOG PS. Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalyse wurden in Tabelle 4-52 dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Subgruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)							
Diarrhö (Kategorie)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0038)							
Männlich	145	24 (16,6)	NR [NR;NR]	64	13 (20,3)	NR [NR;NR]	0,71 [0,36;1,43]; 0,3221
Weiblich	68	19 (27,9)	NR [NR;NR]	26	1 (3,8)	NR [NR;NR]	7,99 [1,66;143,64]; 0,0051
Diarrhö (PT)							
Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0038)							
Männlich	145	24 (16,6)	NR [NR;NR]	64	13 (20,3)	NR [NR;NR]	0,71 [0,36;1,43]; 0,3221
Weiblich	68	19 (27,9)	NR [NR;NR]	26	1 (3,8)	NR [NR;NR]	7,99 [1,66;143,64]; 0,0051
Pruritus (PT)							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0156)							
0 (normale Aktivität)	105	19 (18,1)	NR [NR;NR]	45	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]; NR
1 (eingeschränkte Aktivität)	108	17 (15,7)	NR [NR;NR]	45	4 (8,9)	NR [NR;NR]	1,71 [0,63;5,94]; 0,3103
Ausschlag (Kategorie)							
ECOG PS (Interaktionstest: p=0,0425)							
0 (normale Aktivität)	105	23 (21,9)	NR [NR;NR]	45	8 (17,8)	NR [NR;NR]	1,14 [0,53;2,72]; 0,7510
1 (eingeschränkte Aktivität)	108	19 (17,6)	NR [NR;NR]	45	1 (2,2)	NR [NR;NR]	7,33 [1,52;131,60]; 0,0081

PACIFIC-Studie Endpunkt Sub-gruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. HR<1: Vorteil für Durvalumab b: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für Diarrhö zeigte sich jeweils für die Kategorie und für den PT ein Beleg für Interaktion durch die Variable Geschlecht (jeweils $p=0,0038$). Für Männer gab es jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt und für Frauen jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Durvalumab. Die Effektmodifikationen wurden als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Pruritus (PT) ($p=0,0156$) und Ausschlag (Kategorie) ($p=0,0425$) zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG PS. Für Pruritus (PT) war der Effektschätzer bei Patienten mit ECOG PS 0 (normale Aktivität) nicht berechenbar und für Patienten mit ECOG PS 1 (eingeschränkte Aktivität) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für Ausschlag (Kategorie) zeigte sich für Patienten mit ECOG PS 0 (normale Aktivität) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für Patienten mit ECOG PS 1 (eingeschränkte Aktivität) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab. Die beschriebenen Effektmodifikationen wurden als nicht fazitrelevant eingestuft.

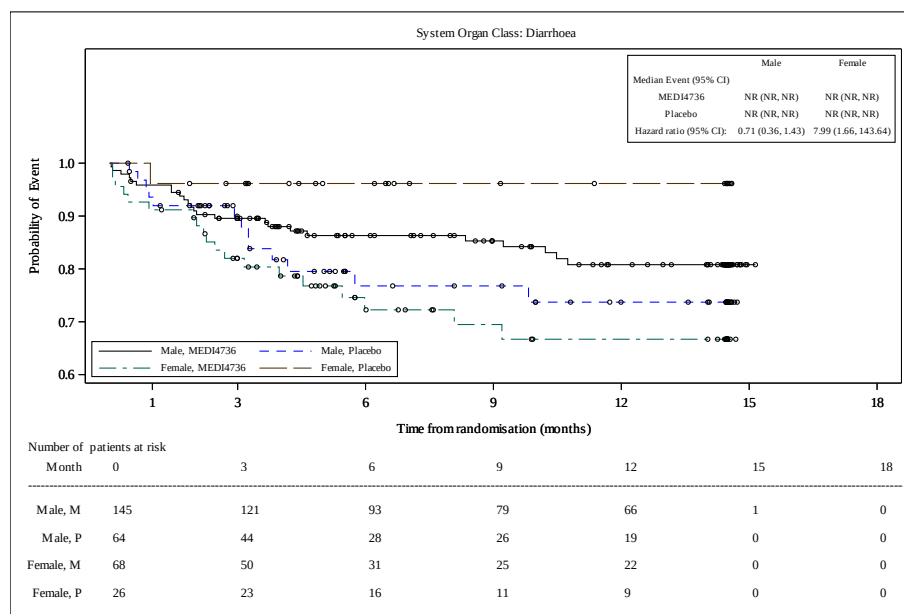


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (Kategorie) nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

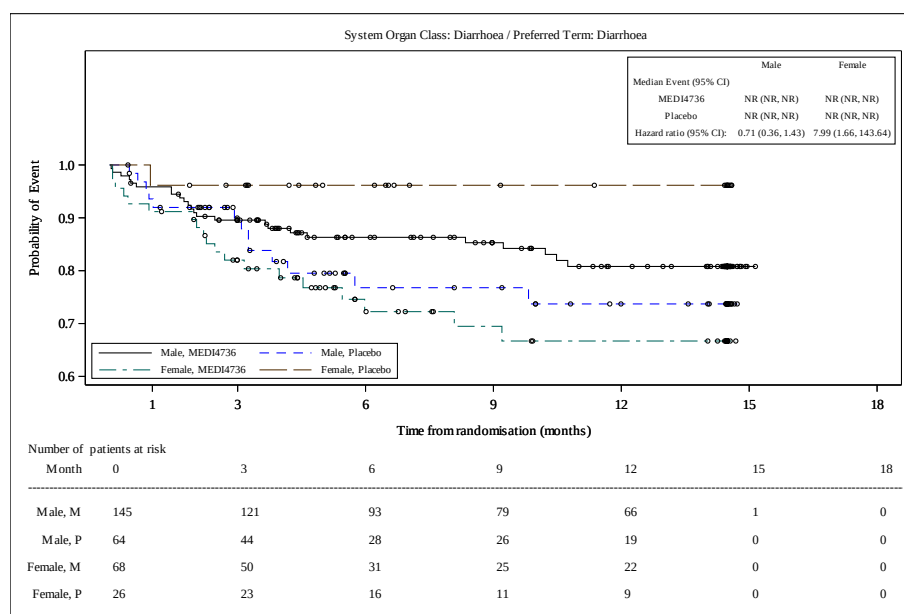


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (PT) nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

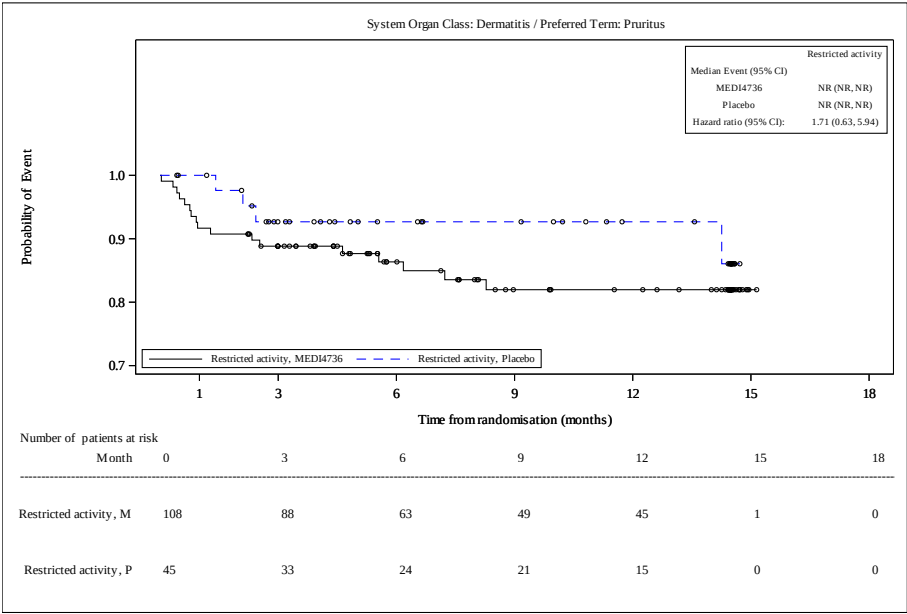


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für Pruritus (PT) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

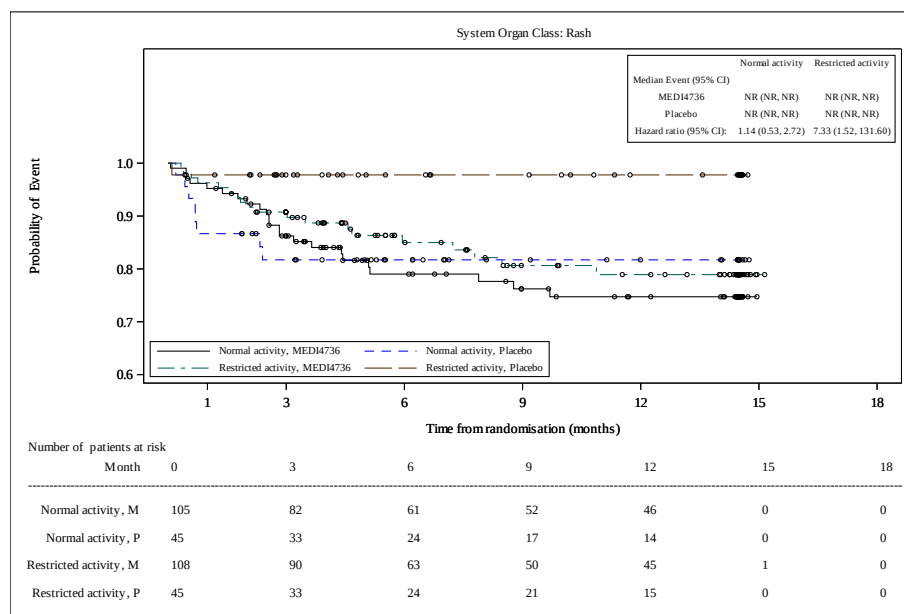


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Ausschlag (Kategorie) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; MED14736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Pneumonitis (Kategorie) sowie zu Pneumonitis (PT) ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Region. Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-Population)

PACIFIC-Studie Endpunkt Sub-gruppe	Durvalumab			BSC			Behandlungseffekt ^a Durvalumab vs. BSC
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)							
Pneumonitis (Kategorie)							
Region (Interaktionstest: p=0,0179)							
Asien	49	7 (14,3)	NR [NR; NR]	25	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]; NR
Europa	86	7 (8,1)	NR [NR; NR]	38	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]; NR
Süd- und Nord-amerika	78	10 (12,8)	NR [NR;NR]	27	4 (14,8)	NR [NR;NR]	0,80 [0,27;2,91]; 0,7089
Pneumonitis (PT)							
Region (Interaktionstest: p=0,0181)							
Asien	49	6 (12,2)	NR [NR;NR]	25	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]; NR
Europa	86	7 (8,1)	NR [NR;NR]	38	0 (0,0)	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]; NR
Süd- und Nord-amerika	78	9 (11,5)	NR [NR;NR]	27	4 (14,8)	NR [NR;NR]	0,73 [0,24;2,68]; 0,6029
Datenstand: 22.03.2018 PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Analysepopulation: SAS In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung oder danach auftraten und unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, deren Schweregrad sich unter der Behandlung jedoch verschlechterte. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. HR<1: Vorteil für Durvalumab b: Kaplan-Meier Methode BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]							

Für Pneumonitis (Kategorie und PT) zeigte sich ein Beleg für Interaktion durch die Variable Region (p=0,0179 und p=0,0181). Für die Region Asien und Europa waren die Effektschätzer

jeweils nicht berechenbar. Für die Region Süd- und Nordamerika zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

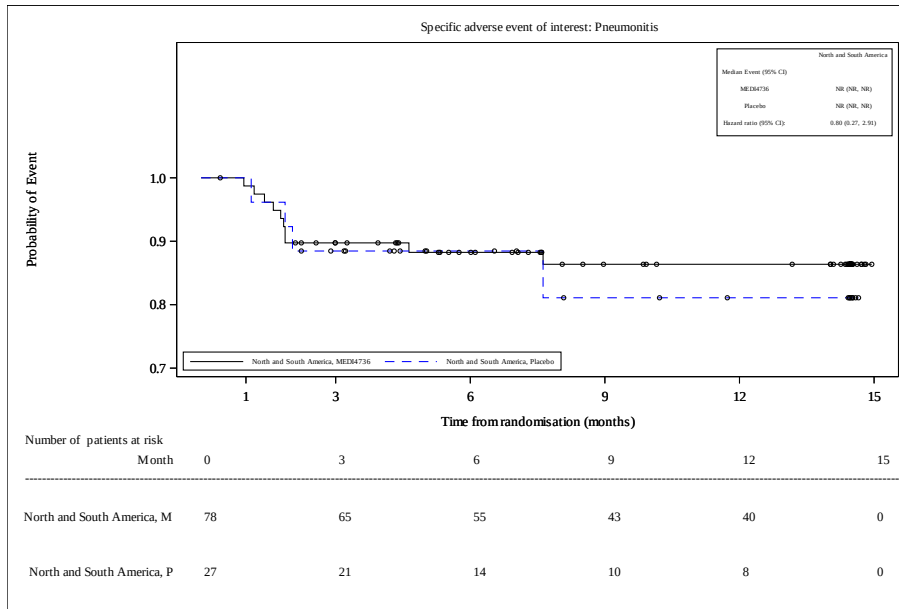


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für Pneumonitis (Kategorie) nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

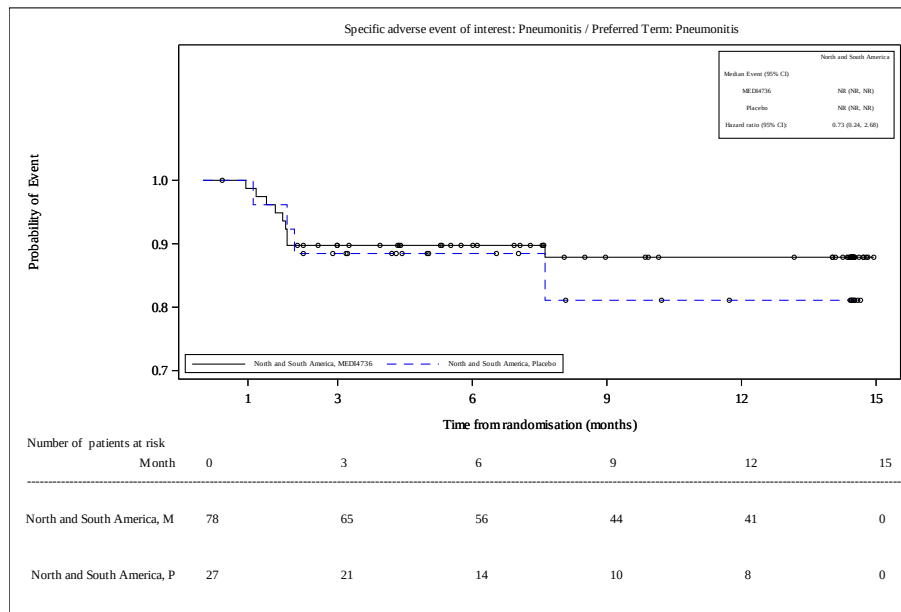


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für Pneumonitis (PT) nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, PD-L1-Population)

CI: Konfidenzintervall; MEDI4736: Durvalumab; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]

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 in die Nutzenbewertung eingeschlossene PACIFIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Krankheit nach einer definitiven, kombinierten platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten war. Durch die in der PACIFIC-Studie verabreichte Begleitmedikation wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC adäquat abgebildet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde die zulassungsrelevante Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (PD-L1-Population) der PACIFIC-Studie herangezogen. Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 22.03.2018.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage aktueller klinischer Evidenz basierend auf patientenrelevanten Endpunkten. Das Gesamtüberleben war neben dem progressionsfreien Überleben (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1) co-primärer Endpunkt. In Ergänzung zum Gesamtüberleben wurden der Anteil lebender Patienten 12 bzw. 24 Monate nach Randomisierung, das progressionsfreie Überleben, der Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 bzw. 18 Monate nach Randomisierung und die objektive Ansprechrates betrachtet. Als weitere Endpunkte wurden Fernmetastasen, Zeit bis zur Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse definiert.

Die Demographie und andere Charakteristika waren zwischen den Patienten im Durvalumab- und im BSC-Arm insgesamt ausgewogen. Das mittlere Alter lag im Durvalumab-Arm bei 63,0 Jahren und im BSC-Arm bei 63,1 Jahren, in beiden Behandlungsarmen waren ca. 2/3 der Patienten männlich (Durvalumab: 67,9% versus Placebo 71,4%). Zudem war der überwiegende Teil der Patienten in beiden Behandlungsarmen weiß (Durvalumab: 68,9% versus BSC 65,9%). Knapp die Hälfte der Patienten sowohl im Durvalumab-Arm (49,5%) als auch im BSC-Arm (49,5%) hatten einen guten Gesundheitszustand (WHO-Performance Status 0). Gemäß AJCC Stadieneinteilung wiesen 55,7% der Patienten im Durvalumab-Arm Stadium IIIA auf und 42,0% der Patienten Stadium IIIB. Im BSC-Arm wiesen 52,7% der Patienten Stadium IIIA und 46,2% der Patienten Stadium IIIB auf.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab vor.

In der PACIFIC-Studie waren 67,0% im Durvalumab-Arm und 50,5% im BSC-Arm zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts am Leben. Die mediane Überlebenszeit betrug im BSC-Arm 29,1 Monaten, während sie im Durvalumab-Arm noch nicht erreicht wurde. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab im Vergleich zu BSC (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35;0,81]; $p=0,0034$). Dies entsprach einem um 46% verringertem Risiko zu versterben.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab bei 86,5% (95%-KI: 81,1%;90,5%) im Vergleich zu 74,7% unter BSC (95%-KI: 64,2%;82,6%). 24 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab bei 72,8% (95%-KI: 66,2%;78,4%) im Vergleich zu 53,6% unter BSC (95%-KI: 42,5%;63,4%).

Ergänzende Analysen: Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates

Die Behandlung mit Durvalumab führte zu einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

In der PD-L1-Population hatten 46,7% (99 Patienten) des Durvalumab-Arms einen Progress oder verstarben im Vergleich zu 72,5% (66 Patienten) im BSC-Arm. Dieser Unterschied war mit einem HR von 0,44 statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,44 [0,31;0,63]; $p<0,0001$). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab somit um 56% verringert. Die Patienten im BSC-Arm hatten ein solches Ereignis im Median bereits nach 5,6 Monaten, für mit Durvalumab behandelte Patienten lag dies im Median bei 23,9 Monaten und war damit deutlich, statistisch signifikant und klinisch relevant um 18,3 Monate verlängert. 12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab bei 61,6% und unter BSC bei 36,4%. Der Anteil lebender Patienten ohne Progression 18 Monate nach Randomisierung lag unter einer Therapie mit Durvalumab bei 55,8% und unter BSC bei 27,8%.

Für die objektive Ansprechrates lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab vor (OR [95%-KI]: 2,46 [1,32;4,85]; $p=0,0042$). Dies bedeutet, die Chance auf ein Ansprechen war im Durvalumab-Arm mehr als doppelt so hoch wie im BSC-Arm. 32,5% der Patienten aus dem Durvalumab-Arm erreichten ein objektives Ansprechen, im BSC-Arm waren es 16,5%.

Morbidität

Fernmetastasen

Die Behandlung mit Durvalumab führte zu einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen.

Für die Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu BSC vor (HR [95%-KI]: 0,40 [0,26;0,61]; $p<0,0001$). In der PACIFIC-Studie war zum Zeitpunkt der Auswertung mit 68,9% ein deutlich größerer Anteil der Patienten ohne die Entwicklung von Fernmetastasen am Leben gegenüber 42,9% der Patienten im BSC-Arm. Die mediane Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen wurde unter Durvalumab noch nicht erreicht, unter BSC waren es 17,1 Monate.

Zudem zeigte sich unter Durvalumab-Behandlung eine niedrigere Inzidenz neuer Metastasen. Während unter Durvalumab 18,4% der Patienten neue Metastasen (gemäß BICR-Auswertung) aufwiesen, waren es unter BSC mit 36,3% nahezu doppelt so viele Patienten. Hirnmetastasen fanden sich unter Durvalumab lediglich bei 4,7% der Patienten, während auch hier der Anteil an Patienten unter BSC mehr als doppelt so hoch ausfiel (12,1%). Auch in Bezug auf Knochenmetastasen zeigte sich, dass der Anteil an Patienten unter Durvalumab mit 0,9% deutlich niedriger lag als unter BSC-Therapie mit 4,4%.

Zeit bis zur Folgetherapie

Für die Zeit bis zur Folgetherapie lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab vor.

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab im Vergleich zu BSC (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36;0,73]; $p=0,0002$). Im Durvalumab-Arm erhielten 50,9% der Patienten eine erste Folgetherapie oder verstarben, im BSC-Arm waren es 69,2% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Durvalumab 25,8 Monate und war somit um 15,8 Monate verzögert gegenüber BSC (10,0 Monaten).

Symptomatik und Gesundheitszustand

Die Symptomatik und der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS ermittelt. Für alle drei Fragebögen wurden Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt. Ergebnisse zum Vergleich der Gruppenunterschiede (MMRM-Modell) und die Verbesserungsrate wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquote aller Fragebögen lag in beiden Armen bis einschließlich Woche 48 bei über 80%.

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,93]; $p=0,015$). Die Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers trat bei Patienten unter Durvalumab weniger häufig auf, als bei Patienten unter BSC. Zudem trat eine erstmalige Verschlechterung unter Durvalumab statistisch signifikant später auf. Für alle weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für keine der Symptomskalen und für kein Einzelsymptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Auch für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung sowohl bei Verwendung einer MID von 7 Punkten als auch bei Verwendung einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Verbesserungsrate der Symptomatik

Für die Einzelsymptome Appetitverlust und Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30 lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab hinsichtlich der Verbesserung um mindestens 10 Punkte vor (Appetitverlust: OR [95%-KI]: 2,31 [1,00;5,38]; $p=0,0487$; Diarrhö: OR [95%-KI]: 4,50 [1,23;18,60]; $p=0,0228$). Für alle weiteren Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Verbesserungsrate.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Symptome Haarausfall und Hämoptyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Durvalumab (Haarausfall: OR [95%-KI]: 3,13 [1,37;7,25]; $p=0,0068$; Hämoptyse: OR [95%-KI]: 19,34 [1,68;750,73]; $p=0,0158$). Für alle weiteren Symptome des EORTC

QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Verbesserungsrate.

Die Ergebnisse für die Analyse der Verbesserungsrate wurden in Anhang 4-G dargestellt.

Gruppenunterschiede (MMRM-Modell)

Für sieben der neun Symptome des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Lediglich für die Symptome Dyspnoe und Fatigue zeigte sich für die MMRM-Analyse ein statistisch signifikanter jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (Dyspnoe: MWD [95%-KI]: 5,28 [0,52;10,04]; $p=0,0299$; SMD [95% KI]: 0,27 [0,02;0,53]; $p=0,0337$; Fatigue: MWD [95%-KI]: 4,03 [0,13;7,92]; $p=0,0426$; SMD [95%-KI]: 0,25 [0,00;0,51]; $p=0,0489$). Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und für den EQ-5D-5L VAS zeigten sich in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Ergebnisse für die Analyse mittels MMRM-Modell wurden in Anhang 4-G dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für alle Analysemethoden (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Verbesserungsrate und Gruppenunterschiede) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 lag in beiden Armen bis einschließlich Woche 48 bei über 80%.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass Durvalumab als aktives und wirksames Arzneimittel, welches typischerweise Nebenwirkungen verursacht, gegen rein supportive Maßnahmen verglichen wird. Darüber hinaus ergeben sich durch die sehr gute Wirksamkeit von Durvalumab deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und damit auch ein erhöhtes Risiko für ein häufigeres Auftreten derselben. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab und BSC. Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 und unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 2,93 [1,26;8,54]; $p=0,0102$).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab-Arm häufiger auf als im BSC-Arm. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 1,82 [1,29;2,62]; $p=0,0005$). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 (HR [95%-KI]: 4,86 [1,45;30,21]; $p=0,0071$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen, traten weder bei Patienten im Durvalumab-Arm noch bei Patienten im BSC-Arm auf.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten unter Durvalumab häufiger auf als unter BSC. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 6,48 [2,67;21,36]; $p<0,0001$). Hinsichtlich der immunvermittelten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und immunvermittelten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, traten weder bei Patienten im Durvalumab-Arm noch bei Patienten im BSC-Arm auf.

Auswertungen nach SOC und PT bzw. nach Kategorien

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mehr als 10% in einem der beiden Behandlungsarme zeigte sich auf Ebene der PT für Schwindelgefühl (HR [95%-KI]: 0,40 [0,18;0,89]; $p=0,0255$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab. Für folgende Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab: endokrine Erkrankungen (SOC) (HR [95%-KI]: 8,85 [2,73;54,36]; $<0,0001$), Hypothyreose (PT) (HR [95%-KI]: 10,48 [2,23;186,92]; $p=0,0007$), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (HR [95%-KI]: 2,32 [1,35;4,29]; $p=0,0016$), strahlenbedingte Pneumonitis (PT) (HR [95%-KI]: 1,97 [1,04;4,14]; $p=0,0363$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (HR [95%-KI]: 1,95 [1,26;3,18]; $p=0,0024$) und Pruritus (PT) (HR [95%-KI]: 3,74 [1,50;12,49]; $p=0,0030$). Für die weiteren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (Häufigkeit >10%) zeigten sich hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mehr als 5% in einem der beiden Behandlungsarme auf Ebene der PT zeigte sich nur für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 5,33 [1,07;96,62]; p=0,0390).

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme) / Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Es zeigte sich für keines der untersuchten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der HR.

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 5,62 [1,13;101,77]; p=0,0321).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte sich für die Kategorie Dermatitis (HR [95%-KI]: 3,22 [1,49;8,42]; p=0,0019), den PT Pruritus (HR [95%-KI]: 3,74 [1,50;12,49]; p=0,0030), die Kategorie Hyperthyroidismus (HR [95%-KI]: 5,39 [1,61;33,47]; p=0,0036), den PT Hyperthyroidismus (HR [95%-KI]: 7,66 [1,58;137,84]; p=0,0067), die Kategorie Hypothyreose (HR [95%-KI]: 3,87 [1,37;16,14]; p=0,0076), den PT Hypothyreose (HR [95%-KI]: 10,48 [2,23;186,92]; p=0,0007) und die Kategorie ausgewählte renale Erkrankungen (HR [95%-KI]: 5,80 [1,18;104,83]; p=0,0272) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Durvalumab. Für alle weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie und PT (mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigte sich für die Kategorie Hypothyreose und den zugehörigen PT Hypothyreose ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab bei Betrachtung des OR (OR [95%-KI]: 22,33 [1,34; 371,72]; p=0,0304 bzw. 21,27 [1,28; 354,49]; 0,0332). Die HR und das IDV waren nicht berechenbar.

Subgruppenanalysen

Nach Beurteilung der Subgruppenergebnisse wurde festgestellt, dass bei keinem der betrachteten Endpunkte klinisch relevante Effektmodifikationen vorlagen.

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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4.3.1.3.1.1.

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 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

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 in die Nutzenbewertung eingeschlossene PACIFIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III) eingeschlossen, deren Krankheit nach einer definitiven, kombinierten platinbasierten Radiochemotherapie nicht weiter fortgeschritten ist.

Die in der PACIFIC-Studie zulässige Begleitmedikation beinhaltete Arzneimittel, die für eine angemessene prophylaktische Betreuung und als unterstützende Behandlung für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig waren [3]. Gemäß G-BA wird unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC die bestmögliche patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität gesehen. Die Patienten erhalten laut G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nur unterstützende Maßnahmen [2]. Gemäß Studienprotokoll der PACIFIC-Studie wurde die Begleitmedikation nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht, dieser war in seiner Therapiefreiheit nur geringfügig eingeschränkt. Dementsprechend wird durch die in der PACIFIC-Studie gegebene Begleitmedikation die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nach Maßgabe des Arztes adäquat abgebildet.

Damit konnte mit der PACIFIC-Studie eine direkt vergleichende RCT zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC herangezogen werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde eine Teilpopulation der PACIFIC Studie verwendet. Diese umfasst alle Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. Diese randomisierte und kontrollierte Studie entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT.

Studienqualität

Die PACIFIC-Studie wurde gemäß den Vorgaben von ICH/Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer

Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt. Darüber hinaus wurde ein unabhängiges Daten Monitoring Komitee involviert.

Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt, die Gruppenzuteilung erfolgte in der PACIFIC-Studie verdeckt mittels eines IVRS/IWRS. Bei der PACIFIC-Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch behandelnde Personen wie das Zentren- und Studienpersonal für die gesamte Studiendauer verblindet waren. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen und war zwingend mit einem Abbruch der Studientherapie verbunden. Bei Abbruch der Studienmedikation sollten die Patienten nach Möglichkeit weiter an Visiten, Datenerhebungen und Prozeduren gemäß dem Protokoll teilnehmen. Falls die Patienten dieser Option nicht zustimmten, sollte eine andere Möglichkeit der Nachverfolgung in Betracht gezogen werden (z. B. regelmäßiger Telefonkontakt oder Kontakt am Ende der Studie). Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.

Die durch die Wirksamkeit bedingten unterschiedlichen Behandlungsdauern beeinflussen die Aussagekraft der Studie nicht. Dieser potenzielle Verzerrungsaspekt wurde auf Endpunktebene betrachtet. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Für Patienten, die während des Follow-up eine Progression (bestätigt oder nicht bestätigt) aufwiesen, gab es die Möglichkeit einer erneuten, zur ersten Behandlungsphase identischen Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten.

Da für die PACIFIC-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Die Studienqualität ist damit als hoch anzusehen.

Validität der Endpunkte

In diesem Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Das Gesamtüberleben ist unbestritten patientenrelevant und kann sowohl verlässlich als auch objektiv erhoben werden. Als ergänzende Analysen zum Gesamtüberleben wurden das progressionsfreie Überleben sowie die objektive Ansprechrare betrachtet. Diese ergänzenden Analysen wurden objektiv durch ein BICR erhoben und sind ebenfalls als patientenrelevante Parameter einzustufen.

Der Endpunkt Fernmetastasen wurde als die Zeit bis zum Tod oder Auftreten von Fernmetastasen operationalisiert. Die Beurteilung des Vorliegens von Fernmetastasen erfolgte verblindet, so dass die Ergebnisse als verlässlich angesehen werden können. In diesem

Zusammenhang wurde auch das Auftreten neuer Läsionen inklusive Hirn- und Knochenmetastasen betrachtet, welche ebenfalls als patientenrelevant angesehen werden.

Die Zeit bis zur Folgetherapie wurde operationalisiert durch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod. Das Hinauszögern einer für den Patienten möglicherweise belastenden Folgetherapie und die damit einhergehenden negativen Einflüsse auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten sind ebenfalls als patientenrelevant einzustufen.

Die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisiten, vor der Durchführung jeglicher anderer Studienuntersuchungen, ausgefüllt. Somit wurde ausgeschlossen, dass die Untersuchungsergebnisse oder der aktuelle Krankheitsstatus einen direkten Einfluss auf die Beantwortung der Fragebögen durch die Patienten hatten. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns konnte von einer unverzerrten Messung der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität ausgegangen werden. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die unerwünschten Ereignisse stellen patientenrelevante Endpunkte dar und sind für die Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der PACIFIC-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse herangezogen, die bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung (inklusive Radiotherapie, exklusive palliative Radiotherapie) auftraten. Die mediane Behandlungsdauer im Durvalumab-Arm war 50,3 Wochen und im BSC-Arm 33,0 Wochen. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen wurden zur Ableitung des Zusatznutzens primär Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Analyse des IDV wurde darüber hinaus ergänzend dargestellt. Vergleiche anhand der Effektmaße OR, RR und ARR wurden aus Vollständigkeitsgründen ebenfalls dargestellt, sind aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern jedoch potenziell zuungunsten von Durvalumab verzerrt.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Validität der Analysen

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossievorlage des G-BA und dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG [37]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-KI,

nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, die nicht für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests adjustiert wurden.

In manchen Fällen wurden jedoch post-hoc definierte Subgruppenanalysen aufgrund von definierten Mindestgrenzen für die Anzahl an Ereignissen (Nicht-Ereignissen) für eine Analyse, nicht durchgeführt. Eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen erhöht die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse [37]. Daher muss bei der Interpretation von Subgruppeneffekten neben diesen Aspekten die biologische Plausibilität eventueller Effektmodifikatoren berücksichtigt werden. Da in der PACIFIC-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen und die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch beurteilt werden sollte, wurden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Fazit

Zusammenfassend lag zur Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit der PD-L1-Population der PACIFIC-Studie eine direkt vergleichende RCT der Evidenzstufe Ib vor. Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die herangezogenen Endpunkte waren durchgängig valide und patientenrelevant. Da in der PD-L1-Population der PACIFIC-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen und die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch beurteilt werden sollten, wurden die Subgruppenergebnisse nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossievorlage des G-BA und dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG.

Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit der PACIFIC-Studie konnten daher bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte **Hinweise auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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.

Das Lungenkarzinom zählt zu den häufigsten Krebstodesursachen. Im Jahr 2014 verstarben in Deutschland 29.560 Männer und 15.524 Frauen an den Folgen eines Lungenkarzinoms [46]. Eine Ursache für die hohe Sterblichkeit bei Lungenkarzinompatienten ist die aufgrund der unspezifischen Symptomatik häufig erst späte Diagnose [11]. Etwa 35% der NSCLC Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in einem lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Stadium (Stadium III) und annähernd zwei Drittel der Patienten können nicht mehr (mit kurativer Intention) operiert werden [53, 56].

Gemäß aktueller Leitlinie ist die Radiochemotherapie die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC im Stadium III [10, 11, 57, 58]. Auch nach erfolgreicher Radiochemotherapie besteht für diese Patienten ein hohes Risiko für einen lokalen Progress oder die Entwicklung von Fernmetastasen [10]. Bei einem überwiegenden Teil der Patienten im Stadium III schreitet die Krankheit innerhalb von kurzer Zeit fort, und es kann zur Entwicklung eines lokoregionären Progresses oder der Entwicklung von Fernmetastasen kommen [56]. Kommt es zu einer Tumorprogression mit Fernmetastasen, bedeutet dies die Entwicklung eines metastasierten NSCLC [11], einem Stadium mit nur noch überwiegend palliativer Behandlungsausrichtung und einer sehr schlechten Prognose durch eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 4,5% [14]. Im NSCLC Stadium III verfolgt die Therapiestellung vorrangig einen kurativen Ansatz, für Patienten, die eine Radiochemotherapie im Stadium III bereits abgeschlossen haben, ist bislang jedoch nur beobachtendes Abwarten in Verbindung mit patientenindividueller Symptomtherapie (im Sinne von BSC) das empfohlene Vorgehen [11]. Mit Durvalumab steht nun für die Zielpopulation erstmals eine zugelassene Anschlussbehandlung zur Verfügung, mit der die Prognose für diese Patienten deutlich und nachhaltig verbessert werden kann.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Nutzenbewertung wurde die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie PACIFIC zu Grunde gelegt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab beruht gemäß zugelassener Indikation auf den Ergebnissen der Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (PD-L1-Population) und erfolgte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Fernmetastasen, Zeit bis zur Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse abgeleitet. Die Analysen zum progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrates wurden ergänzend präsentiert (siehe Tabelle 4-63).

Tabelle 4-63: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Durvalumab gegenüber BSC

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	70/212 (33,0)	NR	45/91 (49,5)	29,1	HR: 0,54 [0,35;0,81]; 0,0034	
Progressionsfreies Überleben (BICR)						
PD-L1- Population	99/212 (46,7)	23,9	66/91 (72,5)	5,6	HR: 0,44 [0,31;0,63]; <0,0001	
Objektive Ansprechrate (BICR)						
PD-L1- Population	64/197 (32,5)	-	14/85 (16,5)	-	OR: 2,46 [1,32;4,85]; 0,0042	
Morbidität						
Fernmetastasen						
Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	66/212 (31,1)	NR	52/91 (57,1)	17,1	HR: 0,40 [0,26;0,61]; <0,0001	
Zeit bis zur Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	108/212 (50,9)	25,8	63/91 (69,2)	10,0	HR: 0,51 [0,36;0,73]; 0,0002	
Symptomatik und Gesundheitszustand						
EORTC QLQ-C30 ^a – Zeit bis zur Verschlechterung						Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Fatigue						
PD-L1- Population	127/206 (61,7)	3,7	61/88 (69,3)	3,8	HR: 0,82 [0,60;1,12]; 0,204	
Übelkeit und Erbrechen						
PD-L1- Population	81/212 (38,2)	NR	36/89 (40,4)	20,6	HR: 0,86 [0,58;1,29]; 0,450	
Schmerzen						
PD-L1- Population	136/211 (64,5)	5,5	57/88 (64,8)	4,8	HR: 0,86 [0,63;1,19]; 0,340	
Dyspnoe						
PD-L1- Population	122/204 (59,8)	5,6	54/87 (62,1)	4,2	HR: 0,89 [0,64;1,24]; 0,471	

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Schlaflosigkeit						
PD-L1-Population	117/203 (57,6)	9,2	49/89 (55,1)	9,2	HR: 0,95 [0,68;1,35]; 0,782	
Appetitverlust						
PD-L1-Population	97/201 (48,3)	14,0	33/88 (37,5)	33,4	HR: 1,24 [0,83;1,89]; 0,313	
Verstopfung						
PD-L1-Population	82/206 (39,8)	30,2	40/88 (45,5)	16,8	HR: 0,77 [0,53;1,15]; 0,184	
Diarrhö						
PD-L1-Population	88/212 (41,5)	22,0	41/89 (46,1)	16,5	HR: 0,84 [0,58;1,24]; 0,371	
Finanzielle Schwierigkeiten						
PD-L1-Population	67/195 (34,4)	NR	34/88 (38,6)	20,6	HR: 0,77 [0,51;1,18]; 0,211	
EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung						
Dyspnoe						
PD-L1-Population	156/208 (75,0)	2,0	60/89 (67,4)	3,7	HR: 1,15 [0,85;1,57]; 0,371	
Schmerzen in der Brust						
PD-L1-Population	95/206 (46,1)	17,2	42/89 (47,2)	7,4	HR: 0,88 [0,61;1,28]; 0,487	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter						
PD-L1-Population	110/209 (52,6)	10,3	42/89 (47,2)	9,3	HR: 0,96 [0,67;1,39]; 0,831	
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers						
PD-L1-Population	106/206 (51,5)	9,2	58/88 (65,9)	5,6	HR: 0,67 [0,48;0,93]; 0,015	
Husten						
PD-L1-Population	118/199 (59,3)	5,6	55/83 (66,3)	5,5	HR: 0,94 [0,68;1,33]; 0,693	
Hämoptyse						
PD-L1-Population	49/210 (23,3)	NR	25/90 (27,8)	NR	HR: 0,70 [0,43;1,16]; 0,147	
Wunder Mund						
PD-L1-Population	85/207 (41,1)	22,2	30/90 (33,3)	27,7	HR: 1,14 [0,76;1,78]; 0,545	

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Dysphagie						
PD-L1-Population	59/201 (29,4)	NR	26/84 (31,0)	29,6	HR: 0,85 [0,54;1,38]; 0,489	
Periphere Neuropathie						
PD-L1-Population	110/207 (53,1)	9,2	47/89 (52,8)	7,9	HR: 0,99 [0,71;1,42]; 0,980	
Haarausfall						
PD-L1-Population	49/185 (26,5)	NR	27/82 (32,9)	29,6	HR: 0,73 [0,46;1,19]; 0,202	
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur Verschlechterung						
PD-L1-Population; MID 7 Punkte	118/212 (55,7)	9,1	49/90 (54,4)	6,1	HR: 0,98 [0,70;1,38]; 0,854	
PD-L1-Population; MID 10 Punkte	115/212 (54,2)	9,2	47/90 (52,2)	6,1	HR: 1,01 [0,72;1,44]; 0,996	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						Kein Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 ^a – Zeit bis zur Verschlechterung						
Globaler Gesundheitsstatus						
PD-L1-Population	118/210 (56,2)	9,2	43/89 (48,3)	10,9	HR: 1,16 [0,82;1,67]; 0,420	
Physische Funktion						
PD-L1-Population	111/212 (52,4)	10,9	44/89 (49,4)	9,2	HR: 1,05 [0,74;1,51]; 0,784	
Rollenfunktion						
PD-L1-Population	124/206 (60,2)	5,6	53/88 (60,2)	7,4	HR: 0,96 [0,69;1,34]; 0,794	
Kognitive Funktion						
PD-L1-Population	120/212 (56,6)	7,3	48/89 (53,9)	9,3	HR: 1,04 [0,74;1,47]; 0,861	
Emotionale Funktion						
PD-L1-Population	94/210 (44,8)	17,1	46/89 (51,7)	9,5	HR: 0,72 [0,50;1,05]; 0,079	
Soziale Funktion						
PD-L1-Population	102/209 (48,8)	11,1	45/89 (50,6)	9,2	HR: 0,99 [0,69;1,43]; 0,947	

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum ersten Auftreten						
Unerwünschte Ereignisse						Kein Zusatznutzen
PD-L1-Population	205/213 (96,2)	0,5	83/90 (92,2)	0,7	HR: 1,27 [0,98;1,64]; 0,0664	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
PD-L1-Population	64/213 (30,0)	NR	18/90 (20,0)	NR	HR: 1,52 [0,92;2,65]; 0,1009	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
PD-L1-Population	36/213 (16,9)	NR	5/90 (5,6)	NR	HR: 2,93 [1,26;8,54]; 0,0102	
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1-Population	72/213 (33,8)	NR	21/90 (23,3)	NR	HR: 1,46 [0,92;2,44]; 0,1124	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
PD-L1-Population	8/213 (3,8)	NR	4/90 (4,4)	NR	HR: 0,76 [0,24;2,83]; 0,6537	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
PD-L1-Population	146/213 (68,5)	2,8	39/90 (43,3)	14,3	HR: 1,82 [1,29;2,62]; 0,0005	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse						
PD-L1-Population	58/213 (27,2)	NR	4/90 (4,4)	NR	HR: 6,48 [2,67;21,36]; <0,0001	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
PD-L1-Population	12/213 (5,6)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,90 [0,96;89,23]; 0,0564	
Untergruppe: immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
PD-L1-Population	11/213 (5,2)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,52 [0,88;82,52]; 0,0759	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1-Population	25/213 (11,7)	NR	2/90 (2,2)	NR	HR: 4,86 [1,45;30,21]; 0,0071	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1-Population	12/213 (5,6)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,72 [0,93;85,98]; 0,0639	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen						
PD-L1-Population	0/213 (0,0)	-	0/90 (0,0)	-	-	

PACIFIC-Studie	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
PD-L1-Population	0/213 (0,0)	-	0/90 (0,0)	-	-	
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1%						
BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee; BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala						
Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population [1]						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab mit einer HR von 0,54 im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35;0,81]; $p=0,0034$). Der positive Effekt von Durvalumab zeigte sich bereits frühzeitig. So waren 12 Monate nach Randomisierung 86,5% der Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab am Leben im Vergleich zu nur 74,7% unter BSC. Die Nachhaltigkeit des Effekts auf das Gesamtüberleben zeigte sich bei Betrachtung des prozentualen Anteils lebender Patienten nach 24 Monaten. Dieser lag unter einer Therapie mit Durvalumab mit 72,8% klinisch relevant höher im Vergleich zu 53,6% unter BSC.

Ein solch nachhaltiger Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben konnte bislang in Studien innerhalb der vorliegenden Indikation nicht gezeigt werden [10, 51, 58-61]. Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung das herausragende Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patienten [4-6]. Daher stellt der deutliche Überlebensvorteil von Durvalumab eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung dar.

Durvalumab bedient somit erstmals den dringenden therapeutischen Bedarf nach einer wirkungsvollen, lebensverlängernden Therapie für Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III, die nach einer Radiochemotherapie nicht weiter fortgeschritten sind. Für Durvalumab liegt somit im Vergleich zu BSC in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechraten

Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Durvalumab um das Vierfache verlängert. So erreichten mit Durvalumab behandelte Patienten ein progressionsfreies

Überleben von 23,9 Monaten im Vergleich zu 5,6 Monaten unter BSC. Durch diesen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Effekt ist das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter Durvalumab um 56% verringert (HR [95% KI]: 0,44 [0,31;0,63]; $p < 0,0001$).

Die Chance für ein Tumoransprechen war im Durvalumab-Arm mehr als doppelt so hoch wie im BSC-Arm (OR [95% KI]: 2,46 [1,32;4,85]; $p = 0,0042$). Insgesamt erreichten 32,5% der Patienten im Durvalumab-Arm ein objektives Ansprechen, im BSC-Arm waren es lediglich 16,5%.

Durvalumab zeigte somit eine effektive Kontrolle der Tumorlast sowie eine Verzögerung des Tumorwachstums. Aufgrund des erwähnten hohen Progressionsrisikos [10] der Patienten dieser Zielpopulation sowie der mit der Progression verbundenen schlechten Prognose sind die erreichten Therapieeffekte von immenser Bedeutung für den Patienten.

Morbidität

Fernmetastasen

Das Risiko Fernmetastasen zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 60% reduziert (HR [95% KI]: 0,40 [0,26;0,61]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod wurde unter Durvalumab noch nicht erreicht, während sie unter BSC 17,1 Monate betrug.

Aufgrund der durch eine Metastasierung verschlechterten Prognose stellt das Hinauszögern bzw. das Vermeiden von Fernmetastasen einen deutlichen Therapienutzen für den Patienten dar. Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird insbesondere durch die Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen im Durvalumab-Arm unterstrichen. Hirnmetastasen fanden sich unter der Durvalumab-Therapie bei lediglich 4,7% der Patienten im Vergleich zu 12,1% unter BSC. Insbesondere eine zerebrale Metastasierung mit starker neurologischer Beeinträchtigung ist in der Regel mit einer verkürzten Überlebenszeit und mit schwerwiegenden Symptomen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Beeinflussung der Sensorik und Motorik verbunden. Hirnmetastasen können im Vergleich zu anderen Metastasierungslokalisationen zudem den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Die Therapie von Hirnmetastasen stellt zudem eine große Herausforderung dar, da die wichtigste Therapieoption, die Ganzhirnbestrahlung, mit erheblichen Nebenwirkungen in Bezug auf die zerebrale Leistungsfähigkeit wie z. B. Merkfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit oder Kombinationsfähigkeit einhergeht [62-64].

Aus den Ergebnissen dieses Endpunkts und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Reduktion des Risikos speziell in Bezug auf die Entwicklung von Hirnmetastasen ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zeit bis zur Folgetherapie

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod wurde unter Durvalumab um knapp 16 Monate hinausgezögert (25,8 Monate unter Durvalumab, 10,0 Monate unter BSC).

Das Risiko, eine Folgetherapie zu benötigen, war im Beobachtungszeitraum im Durvalumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm statistisch signifikant um 49% reduziert (HR [95% KI]: 0,51 [0,36;0,73]; $p=0,0002$).

Der Großteil der Patienten, die nach Absetzen der Studienmedikation eine anschließende antineoplastische Therapie erhielten, wurde mit zytotoxischen Chemotherapien behandelt [1], welche teils mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Patienten assoziiert sind [15, 16]. Neben dem Aspekt der physischen Belastung der Patienten, steht der Aspekt der psychischen Auswirkung der Einleitung einer Folgetherapie. Allein die Tatsache, dass nach einer Progression eine Folgetherapie eingeleitet werden muss, kann den Patienten emotionalen Belastungen aussetzen [65, 66].

Aufgrund der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod um 16 Monate, ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Durvalumab im Vergleich zu BSC.

Symptomatik und Gesundheitszustand

Mit Rücklaufquoten von über 80% bis einschließlich Woche 48 wurde die Symptomatik über die drei validierten und in der Onkologie etablierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS aussagekräftig und bewertungsrelevant berichtet.

Die überwiegende Mehrzahl der für die Erkrankung relevanten Symptome war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers konnte Durvalumab statistisch signifikant die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung hinauszögern (Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, HR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,93]; $p=0,015$).

Symptome wie Schmerzen sind oft Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitszustands [58] und können die individuelle Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen. Die Symptommfreiheit bzw. die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung bereits bestehender Symptome hat hierbei eine besondere Bedeutung, auch vor dem Hintergrund des hier vorliegenden Vergleichs einer aktiven Behandlung mit beobachtendem Abwarten/BSC im Anschluss an eine vorherige Behandlung. Jede spürbare Verschlechterung von Symptomen geht mit der Sorge einer substantiellen Verschlechterung der Grunderkrankung und einer damit verbundenen möglicherweise kürzeren Lebenszeit einher.

In der Symptomatik konnte, neben ansonsten vergleichbaren Ergebnissen zwischen beiden Armen, eine deutliche Abschwächung eines schwerwiegenden Symptoms gezeigt werden. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Symptomatik ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Rücklaufquote war in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis einschließlich Behandlungswoche 48 über 80%.

Für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen zeigten sich im Studienverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Therapiesituation ist das primäre Therapieziel eine Verlängerung des Überlebens verbunden mit einer möglichst langen rezidiv- und symptomfreien Zeit sowie dem Erhalt der Lebensqualität. Dieses Therapieziel wurde durch Durvalumab in der PACIFIC-Studie erreicht, indem bei einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens die Lebensqualität auf dem Ausgangsniveau stabil gehalten werden konnte.

Der Stellenwert der hinsichtlich der Mortalität und Morbidität erreichten Vorteile wird durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiter unterstrichen. Es ist bemerkenswert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten unter der wirksamen Durvalumab-Behandlung keine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zu den Patienten aufweist, die keinerlei aktive Tumorbehandlung und folglich keine daraus resultierenden Beeinträchtigungen erfahren haben. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird dennoch **kein Zusatznutzen** von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der PACIFIC-Studie wurde die aktive Substanz Durvalumab gegen eine rein symptomorientierte BSC-Behandlung verglichen. Diesen Sachverhalt gilt es bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen. Um der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der längeren Behandlungsdauer unter Durvalumab Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Für den Großteil der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC. Dies galt für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen.

Die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95% KI]: 2,93 [1,26;8,54]; $p=0,0102$). Bei Betrachtung der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT zeigte sich in nur einem Fall ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 5,62 [1,13;101,77]; $p=0,0321$), der vorrangig auf die in der SOC enthaltenen PT Pneumonitis und Dyspnoe zurückzuführen war. Für beide PT lagen jedoch nur wenige Ereignisse vor, die keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC. Ebenfalls lagen keine signifikanten Unterschiede der folgenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse als

Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse vor: immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4.

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (HR [95%-KI]: 1,82 [1,29;2,62]; $p < 0,0005$) sowie der Zeit bis zum Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (HR [95% KI]: 6,48 [2,67;21,36]; $p < 0,0001$). Der Großteil der immunvermittelten Ereignisse war in beiden Armen von milder bis mäßiger Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2), lediglich 12 Patienten (5,6%) im Durvalumab-Arm und ein Patient (1,1%) im BSC-Arm berichteten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen vom CTCAE Grad 3 oder 4. Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab (HR [95% KI]: 4,86 [1,45;30,21]; $p = 0,0071$). Insgesamt war jedoch auch für diese Gruppe der Großteil der Nebenwirkungen von milder bis mäßiger Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2).

Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, die mit einer Häufigkeit von $>10\%$ am zahlreichsten auftraten und die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab zeigten, waren die Kategorie Dermatitis (HR [95%-KI]: 3,22 [1,49;8,42]; $p = 0,0019$), der PT Pruritus (HR [95-KI]: 3,74 [1,50;12,49]; $p = 0,0030$), die Kategorie Hyperthyroidismus (HR [95-KI]: 5,39 [1,61;33,47]; $p = 0,0036$), die Kategorie Hypothyreose (HR [95-KI]: 3,87 [1,37;16,14]; $p = 0,0076$) und der PT Hypothyreose (HR [95-KI]: 10,48 [2,23;186,92]; $p = 0,0007$).

Die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von $>10\%$ am häufigsten auftreten und die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab zeigten, waren die Kategorie Hypothyreose und der dazugehörige PT (OR [95%-KI]: 22,33 [1,34;371,72]; $p = 0,0304$ bzw. 21,27 [1,28;354,49]; $p = 0,0332$). Diese immunvermittelten unerwünschten Ereignisse werden auch in der Publikation von Yang et al. (zusammen mit anderen, wie z.B. Pneumonitis) zur Sicherheit der Durvalumab-Therapie bei soliden Tumoren als typische Nebenwirkungen von PD-L1-Inhibitoren genannt, und das Nebenwirkungsprofil wird generell als gut handhabbar beschrieben [67-71]. Des Weiteren sind insbesondere für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in der Fachinformation spezifische Richtlinien festgelegt [54] und es kann davon ausgegangen werden, dass diese Nebenwirkungen erfahrenen Onkologen bekannt und gut behandelbar sind.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ist zu beachten, dass Durvalumab gegen BSC verglichen wird. Bei BSC erfolgt die Behandlung ausschließlich patientenindividuell und symptomorientiert nach Ermessen des behandelnden Arztes, ohne weiteren Einsatz anti-neoplastischer Therapien. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator durchgeführt. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten als bei Einnahme eines inaktiven Komparators. Zudem war in der PACIFIC-Studie die mediane Behandlungsdauer mit der aktiven Substanz deutlich länger als mit dem inaktiven

Komparator (Durvalumab-Arm: 50,3 Wochen; BSC-Arm: 33,0 Wochen). Die Zeit für die Beobachtung von potenziellen Nebenwirkungen für Durvalumab war im Median um 17,3 Wochen länger. Trotz Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, war der Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse von milder bzw. mäßiger Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2). Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse, insbesondere bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, zeigten sich überwiegend die typischen und gut handhabbaren Nebenwirkungen einer immunmodulatorischen Therapie. In diesem Zusammenhang hält auch die EMA zusätzliche Risiko-minimierende Maßnahmen für nicht erforderlich [72].

Bei der Sicherheit und Verträglichkeit zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab im Vergleich zum inaktiven Komparator BSC. Dies gilt für einen Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse und für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, nicht jedoch für jegliche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen. Der Stellenwert der beobachteten unerwünschten Ereignisse relativiert sich angesichts fehlender Gruppenunterschiede hinsichtlich des patientenberichteten globalen Gesundheitszustands und insbesondere auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Herabstufung des in den anderen Endpunkten gezeigten Zusatznutzens wäre somit nicht sachgerecht. Daher wird für Sicherheit und Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden bzw. **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der PACIFIC-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität) vor. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Durvalumab bei Patienten der Zielpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikante und patientenrelevante Vorteile bietet.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, aufgrund

- einer bisher nicht erreichten, erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- eines deutlichen Hinauszögerns der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Fernmetastasen und des verzögerten Einsatzes belastender Folgetherapien,
- einer Erhaltung des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verzögerung einer Verschlechterung des Krankheitssymptoms „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“

ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab. Dieser Zusatznutzen gilt für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im

Stadium III, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind.

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

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

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

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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).

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

Studie ^a	Titel	Datenquelle
PACIFIC (D4191C00001)	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC)	- Studienbericht: [3] - Studienregistereinträge: [39-45] - Publikation: [38] - Analyse PD-L1-Population: [1]
a: Zusätzlich zur Zulassungsstudie PACIFIC wurden die Studien ATLANTIC (D4191C00003) und CD-ON-MEDI4736-1108 zur Zulassung mit eingereicht. Da es sich um einarmige Studien handelt und hier nur RCT berücksichtigt werden, werden diese beiden Studien zur Nutzenbewertung von Durvalumab nicht herangezogen. PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. AstraZeneca AB. Analyse PD-L1-Population - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2016-B-066. 14. Juli 2016.
3. AstraZeneca AB. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). Clinical Study Report. 2017.
4. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5). 2017.
5. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Condition specific guidance (EMA/CHMP/703715/2012 Rev.2). 2015.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011.
7. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
8. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012.
9. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). 2012.

10. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
11. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018.
12. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open.* 2014;4(10):e005762.
13. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2014;22(1):181-7.
14. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. 2018.
15. TEVA GmbH. Fachinformation - Carboplatin-GRY® 10mg/ml. Stand der Information: Dezember 2016.
16. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation - Alimta® Stand der Information: Februar 2018.
17. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *EJC Supplements.* 2012;10(1):141-9.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, 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. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
19. Hjerstad 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. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
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. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:106.
22. 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. Eur J Cancer.* 1994;30A(5):635-42.
23. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol.* 2006;17(11):1698-704.
24. Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(5):642-9.

25. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
26. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017.
28. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
29. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015.
30. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
31. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*. 2012;15(2):305-11.
32. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
33. European Medicines Agency. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies (EMA/CHMP/292464/2014). 2014.
34. Hüscher T. Patienten mit inoperablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIA oder IIIB nach Induktionstherapie: Ein Vergleich der Lebensqualität anhand alleiniger Radiotherapie versus simultaner Radio- und Chemotherapie - Dissertation. 2008.
35. European Medicines Agency. ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996.
36. European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice. 2002.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0. 2017.
38. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
39. ClinicalTrials.gov. NCT02125461 - Titel: A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125461>. [Zugriff am: 01.08.2018]
40. EU-CTR. 2014-000336-42 - Titel: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000336-42. [Zugriff am: 01.08.2018]
41. WHO-ICTRP. EUCTR2014-000336-42-SK - Titel: A Phase III Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2018. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000336-42-SK>.
[Zugriff am: 01.08.2018]
42. WHO-ICTRP. JPRN-JapicCTI-142733 - Titel: PACIFIC. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142733>. [Zugriff am: 01.08.2018]
43. WHO-ICTRP. NCT02125461 - Titel: A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125461>. [Zugriff am: 01.08.2018]
44. WHO-ICTRP. PER-054-14 - Titel: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC). 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-14>. [Zugriff am: 01.08.2018]
45. PharmNet.Bund. 2014-000336-42 - Titel: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). 0000. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=14&docId=27&changebranch=true>. [Zugriff am: 01.08.2018]
46. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2013/2014 - 11. Ausgabe 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 10.08.2018]
47. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008;26(35):5755-60.
48. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. J Clin Oncol. 2015;33(24):2660-6.
49. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187-99.
50. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-

- small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):59-68.
51. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2450-6.
52. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62.
53. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>. [Zugriff am: 09.08.2018]
54. AstraZeneca AB. Fachinformation - Imfinzi® 50 mg/ml. Stand der Information: September 2018.
55. Rebelatto MC, Midha A, Mistry A, Sabalos C, Schechter N, Li X, et al. Development of a programmed cell death ligand-1 immunohistochemical assay validated for analysis of non-small cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):95.
56. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-90.
57. Filosso PL, Guerrero F, Lausi PO, Ruffini E. Locally advanced non-small cell lung cancer treatment: another step forward. *J Thorac Dis.* 2017;9(12):4908-11.
58. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2017.
59. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, Richards D, Agarwala A, Neubauer M, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1730-8.
60. Carter DL, Garfield D, Hathorn J, Mundis R, Boehm KA, Ilegbodun D, et al. A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by weekly paclitaxel or observation for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(3):205-13.
61. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT-- A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(4):216-22.
62. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2014;4:248.
63. Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):938-44.
64. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3475-84.

65. Hesse M, Heysweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2016(141):1229–34.
66. Dankert A, Duran G, Engst-Hastreiter U, Keller M, Waadt S, Henrich G, et al. Progredienzangst bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Rehabilitation (Stuttg). 2003;42(3):155-63.
67. Yang H, Shen K, Zhu C, Li Q, Zhao Y, Ma X. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736) in various solid tumors. Drug Des Devel Ther. 2018;12:2085-96.
68. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2017;8:730.
69. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation - Opdivo® 10mg/ml. Stand der Information: Juli 2018.
70. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation - Keytruda® 50mg. Stand der Information: August 2018.
71. Roche Registration Limited. Fachinformation - Tecentriq® Stand der Information: Juli 2018.
72. AstraZeneca. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Imfinzi™ (Durvalumab). 2018.
73. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

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 ²¹] – 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

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

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.August 2018
Zeitsegment	1947 bis 2018, 1. August
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [73]

Tabelle 4-65 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:
02. August 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	338.123
2	(nslcl or non small cell* or non?small cell*).mp.	117.441
3	1 or 2	384.780
4	exp lung adenocarcinoma/ or exp squamous cell lung carcinoma/	32.502
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	438.890
6	4 or 5	438.890
7	3 or 6	743.188
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	1.491
9	1428935-60-7.rn.	1.344
10	8 or 9	1.491
11	7 and 10	853
12	(random* or double-blind*).tw.	1.386.948
13	placebo*.mp.	428.374
14	12 or 13	1.590.003
15	11 and 14	181

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02. August 2018
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [73]

Tabelle 4-66 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R) 1946 bis heute:
02. August 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	210.753
2	(nslc or non small cell* or non?small cell*).mp.	6.4902
3	1 or 2	225.431
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	444.340
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	361.460
6	4 or 5	533.754
7	3 or 6	702.341
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	194
9	7 and 8	111
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	807.528
11	9 and 10	9

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials Juni 2018
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02. August 2018
Zeitsegment	Juni 2018
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-67 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 02. August 2018

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	6.387
2	(nslc or non small cell* or non?small cell*).mp.	8.801
3	1 or 2	11.481
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	8.236
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	12.781
6	4 or 5	15.745
7	3 or 6	24.901
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	196
9	7 and 8	117

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

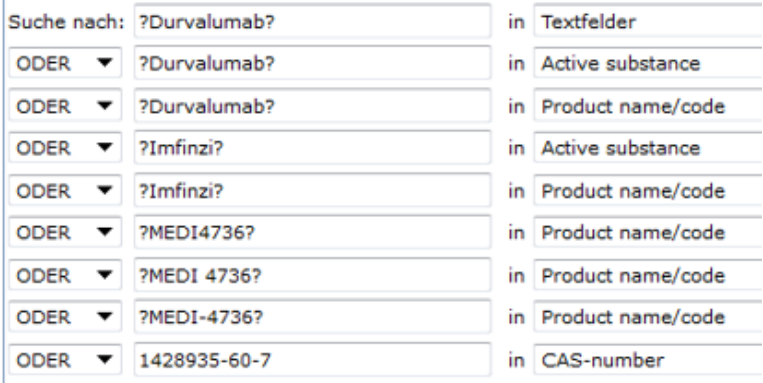
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Suchen wurden wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben durchgeführt und die Studien gemäß den, in Abschnitt 4.2.2, prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche in dem Portal ClinicalTrials.gov wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt. Die Suche nach registrierten Studien wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01. August 2018
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND (lung cancer OR lung carcinoma OR NSCLC OR nonsmall cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR adenocarcinoma lung OR squamous cell lung carcinoma OR squamous cell lung cancer) [Condition] AND (Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR MEDI4736 OR MEDI-4736) [Intervention]
Treffer	69

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01. August 2018
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous) AND (Durvalumab OR IMFINZI OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736) [search query]
Treffer	33

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01. August 2018
Suchstrategie	Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI 4736 OR MEDI4736 OR MEDI-4736
Treffer	326 (513 records for 326 trials)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01. August 2018
Suchstrategie	(((((((FT=?Durvalumab? OR (ASUINN=?"Durvalumab"? OR ASUSUPPCODE=?"Durvalumab"? OR ASUODESCNAME=?"Durvalumab"?))) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Durvalumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Durvalumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"Durvalumab"?)) OR (ASUINN=?"Imfinzi"? OR ASUSUPPCODE=?"Imfinzi"? OR ASUODESCNAME=?"Imfinzi"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Imfinzi"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Imfinzi"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"Imfinzi"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MEDI4736"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MEDI4736"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"MEDI4736"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MED I4736"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MED I4736"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"MED I4736"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MED-I4736"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MED-I4736"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN=?"MED-I4736"?)) OR ASUCASNR="1428935-60-7"?  The screenshot shows a search interface with the following structure: - Suche nach: ?Durvalumab? in Textfelder - ODER ▼ ?Durvalumab? in Active substance - ODER ▼ ?Durvalumab? in Product name/code - ODER ▼ ?Imfinzi? in Active substance - ODER ▼ ?Imfinzi? in Product name/code - ODER ▼ ?MEDI4736? in Product name/code - ODER ▼ ?MEDI 4736? in Product name/code - ODER ▼ ?MEDI-4736? in Product name/code - ODER ▼ 1428935-60-7 in CAS-number
Treffer	28

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

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(1)	Carretero-Gonzalez, A.; Lora, D.; Ghanem, I.; Zugazagoitia, J.; Castellano, D.; Sepulveda, J. M.; Lopez-Martin, J. A.; Paz-Ares, L. De Velasco, G.. 2018. Analysis of response rate with ANTI-PD1/PDL-1 monoclonal antibodies in advanced solid tumors: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Oncotarget</i> , 9(9): 8706-8715	A2 Falsche Intervention
(2)	Isaac, D.. 2018. Addition of durvalumab after chemoradiotherapy improves progression-free survival in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> , 25(1)	A7 Falscher Publikationstyp
(3)	Jia, M.; Feng, W.; Kang, S.; Zhang, Y.; Shen, J.; Jiang, L.; Wang, W.; Guo, Z.; Peng, G.; Chen, G.; He, J. Liang, W.. 2015. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis. <i>Journal of Thoracic Disease</i> , 7(3): 455-461	A2 Falsche Intervention
(4)	Khunger, M.; Jain, P.; Rakshit, S.; Pasupuleti, V.; Hernandez, A. V.; Stevenson, J.; Pennell, N. A. Velcheti, V.. 2018. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 19(3): e335-e348	A5 Falscher Studientyp
(5)	Khunger, M.; Rakshit, S.; Pasupuleti, V.; Hernandez, A. V.; Mazzone, P.; Stevenson, J.; Pennell, N. A. Velcheti, V.. 2017. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. <i>Chest</i> , 152(2): 271-281	A5 Falscher Studientyp

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(6)	Patel, J. D.Chmura, S. J.. 2018. Is immune checkpoint inhibition part of standard therapy for stage III non-small cell lung cancer? Cancer, 124(14): 2878-2880	A7 Falscher Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren 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

Tabelle 4-68 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	69	68 (Laufende Nr. 1-68)	1
EU-CTR	33	32 (Laufende Nr. 69-100)	1
WHO-ICTRP	326	322 (Laufende Nr. 101-422)	4
PharmNet.Bund	28	27 (Laufende Nr. 423-449)	1
Summe	$\Sigma=456$	$\Sigma=449$	$\Sigma=7$

Tabelle 4-69 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02000947	A Phase 1b Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000947	A2 Falsche Intervention
(2)	NCT02087423	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087423	A1 Falsche Patientenpopulation
(3)	NCT02088112	MEDI4736 (Anti PD-L1) Combined With Gefitinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088112	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	NCT02141347	Ph1 to Assess Safety, Tolerability of Tremelimumab/ Tremelimumab+MEDI4736 in Japanese Solid Malignancies/ Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141347	A2 Falsche Intervention
(6)	NCT02143466	AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154490	A1 Falsche Patientenpopulation
(8)	NCT02179671	Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671	A2 Falsche Intervention
(9)	NCT02250326	Safety and Efficacy Study of Nab®-Paclitaxel With CC-486 or Nab®-Paclitaxel With Durvalumab, and Nab®-Paclitaxel Monotherapy as Second/Third-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250326	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264678	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02273375	Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273375	A1 Falsche Patientenpopulation
(12)	NCT02318277	A Study of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (ECHO-203). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318277	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT02352948	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab), Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948	A1 Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT02403271	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	A2 Falsche Intervention
(15)	NCT02453282	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282	A1 Falsche Patientenpopulation
(16)	NCT02454933	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02503774	MEDI9447 Alone and in Combination With MEDI4736 in Adult Subjects With Select Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503774	A5 Falscher Studientyp
(19)	NCT02542293	Study of 1st Line Therapy Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293	A1 Falsche Patientenpopulation
(20)	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572687	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02572843	Anti-PD-L1 in Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572843	
(22)	NCT02586987	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586987	A2 Falsche Intervention
(23)	NCT02588131	A Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Antibody in Malignant Mesothelioma (NIBIT-MESO-1). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588131	A5 Falscher Studientyp
(24)	NCT02639026	Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639026	A2 Falsche Intervention
(25)	NCT02658214	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658214	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935	A5 Falscher Studientyp
(27)	NCT02669914	MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Brain Metastasis From Epithelial-derived Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669914	A5 Falscher Studientyp
(28)	NCT02673814	Phase 2 Trial of Durvalumab With or Without Bavituximab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673814	A1 Falsche Patientenpopulation
(29)	NCT02701400	Tremelimumab and Durvalumab With or Without Radiation Therapy in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701400	A1 Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	NCT02740985	A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 and Durvalumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985	A2 Falsche Intervention
(32)	NCT02766335	Lung-MAP: Durvalumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766335	A5 Falscher Studientyp
(33)	NCT02805660	Phase 1/2 Study of Mocetinostat and Durvalumab in Patients With Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805660	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT02879617	A Clinical Trial of Durvalumab (MEDI4736) as 1st Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879617	A1 Falsche Patientenpopulation
(35)	NCT02888743	Durvalumab and Tremelimumab With or Without High or Low-Dose Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888743	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT02898116	A Study of ALK Inhibitor, Ensartinib, and Anti-PD-L1, Durvalumab, in Subjects With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898116	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT02899195	Phase II MEDI4736 in Combination With Chemotherapy for First-Line Treatment of Unresectable Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899195	A5 Falscher Studientyp
(38)	NCT02904954	Durvalumab (MEDI4736) With or Without SBRT in Clinical Stage I, II and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904954	A1 Falsche Patientenpopulation
(39)	NCT02937818	A Phase II, Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937818	A1 Falsche Patientenpopulation
(40)	NCT02983578	AZD9150 With MEDI4736 in Patients With Advanced Pancreatic, Non-Small Lung and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018].	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983578	
(41)	NCT03003962	Study of Durvalumab Alone or Chemotherapy for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962	A1 Falsche Patientenpopulation
(42)	NCT03004105	MEDI4736 With Selumetinib for KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004105	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03022500	Pulmonary sarcomatoid_MEDI4736+Treme. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022500	A2 Falsche Intervention
(44)	NCT03030131	Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131	A1 Falsche Patientenpopulation
(45)	NCT03043872	Durvalumab+/- Tremelimumab in Combination With Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043872	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT03057106	Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous or Non-Squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057106	A2 Falsche Intervention
(47)	NCT03085849	SGI-110 Plus Durvalumab/Tremelimumab in SCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085849	A1 Falsche Patientenpopulation
(48)	NCT03095274	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095274	A1 Falsche Patientenpopulation
(49)	NCT03130764	Durvalumab and Tremelimumab for Adjuvant Therapy of Resected NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130764	A2 Falsche Intervention
(50)	NCT03148327	Astra Zeneca (Immuno Stereotactic Ablative Body Radiotherapy) ISABR Study: Randomized Phase I/II Study of Stereotactic Body Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148327	
(51)	NCT03164616	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164616	A2 Falsche Intervention
(52)	NCT03164772	Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164772	A2 Falsche Intervention
(53)	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469	A1 Falsche Patientenpopulation
(54)	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237377	A2 Falsche Intervention
(55)	NCT03275597	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275597	A5 Falscher Studientyp
(56)	NCT03319316	Combination of Durvalumab and Tremelimumab as Maintenance Treatment in Patients With Non Squamous and Squamous (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319316	A2 Falsche Intervention
(57)	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334617	A5 Falscher Studientyp
(58)	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345810	A1 Falsche Patientenpopulation
(59)	NCT03373760	Durvalumab and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373760	A5 Falscher Studientyp
(60)	NCT03419559	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) Alone and In Combo With Durvalumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419559	
(61)	NCT03421353	AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421353	A2 Falsche Intervention
(62)	NCT03446547	Ablative STereotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446547	A1 Falsche Patientenpopulation
(63)	NCT03496519	Assessing the Combination of Durvalumab (MEDI4736) and Trabectedin in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496519	A5 Falscher Studientyp
(64)	NCT03509012	Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509012	A5 Falscher Studientyp
(65)	NCT03519971	Study of Durvalumab Given With Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519971	A2 Falsche Intervention
(66)	NCT03581487	Durvalumab, Tremelimumab, and Selumetinib in Treating Participants With Recurrent or Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581487	A1 Falsche Patientenpopulation
(67)	NCT03585998	Chemoradiation With Durvalumab Followed by Durvalumab Maintenance for Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585998	A1 Falsche Patientenpopulation
(68)	NCT03589547	Durvalumab and Consolidation SBRT Following Chemoradiation for Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589547	A5 Falscher Studientyp
EU-CTR			
(69)	2012-002206-52	A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	A5 Falscher Studientyp
(70)	2013-005427-16	A Phase II, Non-comparative, Open label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer (Stage IIIB-IV) who have receive.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005427-16	
(71)	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46	A1 Falsche Patientenpopulation
(72)	2014-001105-41	A Phase 2, randomized, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of nab-paclitaxel (ABI-007) with epigenetic modifying therapy of CC-486, and nab-paclitaxel monotherapy as second-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001105-41	A2 Falsche Intervention
(73)	2014-003295-23	A Phase II, Multi-Center, Single-Arm, Global Study of MEDI4736 Monotherapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003295-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(74)	2014-003717-29	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metasta.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003717-29	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	2014-003863-40	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or M.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003863-40	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	2014-004946-83	A phase III prospective double blind placebo controlled randomized study of adjuvant MEDI4736 in completely resected non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004946-83	A1 Falsche Patientenpopulation
(77)	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in Fi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2015-001279-39	
(78)	2015-002001-11	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination with Tremelimumab in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002001-11	A1 Falsche Patientenpopulation
(79)	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Pa... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21	A1 Falsche Patientenpopulation
(80)	2015-002525-19	A Phase 1b/2, Open-Label, Multicentre Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumour Activity of MEDI4736 in Combination With AZD9150 or AZD5069 in Patients.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002525-19	A2 Falsche Intervention
(81)	2015-002934-32	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002934-32	A2 Falsche Intervention
(82)	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003589-10	A1 Falsche Patientenpopulation
(83)	2015-003639-37	A Phase Ib and II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated in Different Combinations in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003639-37	A1 Falsche Patientenpopulation
(84)	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003715-38	A5 Falscher Studientyp
(85)	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	
(86)	2015-005765-23	Companion biomarker development for MEDI4736 treated non-small-cell lung cancer patients using 89Zirconium-labeled MEDI4736 – a feasibility study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005765-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	2016-000323-43	A Phase 1/2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Antitumor Activity of MEDI0680 (AMP-514) in Combination with Durvalumab versus Nivolumab Monotherapy in Subjects with Select Advanced Malign.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000323-43	A2 Falsche Intervention
(88)	2016-000662-38	A Phase 1 Study of Durvalumab and IPH2201 in Adult Subjects with Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000662-38	A5 Falscher Studientyp
(89)	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001202-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(90)	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the Fi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001203-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(91)	2016-001849-15	A PHASE II PROSPECTIVE IMMUNE NEOADJUVANT THERAPY STUDY OF DURVALUMAB (MEDI4736) IN EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001849-15	A1 Falsche Patientenpopulation
(92)	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002858-20	A2 Falsche Intervention
(93)	2016-003963-20	Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003963-20	
(94)	2016-004524-38	A phase II exploratory study of durvalumab (MEDI4736) in HIV-1 patients with advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004524-38	A5 Falscher Studientyp
(95)	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy fo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000920-81	A1 Falsche Patientenpopulation
(96)	2017-001319-36	A Phase 1b/2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of B-701 Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in the Treatment of Locally Advanced or Metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A1 Falsche Patientenpopulation
(97)	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001538-25	A1 Falsche Patientenpopulation
(98)	2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002208-28	A1 Falsche Patientenpopulation
(99)	2017-004397-34	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004397-34	A2 Falsche Intervention
(100)	2018-001375-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients with PD-L1-High Express.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001375-21	A1 Falsche Patientenpopulation
WHO-ICTRP			
(101)	ACTRN126160010	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST)	A2 Falsche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	19493	Program Substudy Addendum: durvalumab plus tremelimumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001019493	Intervention
(102)	ACTRN12616001170415	A phase 2 trial of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma with a safety run in. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001170415	A5 Falscher Studientyp
(103)	ACTRN12617000106336	A Phase II trial of durvalumab (Medi 4736) in advanced endometrial cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000106336	A1 Falsche Patientenpopulation
(104)	ACTRN12617000958381	A prospective Phase II study of Durvalumab Rescue for Inadequate response to Lenalidomide and Dexamethasone in transplant ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000958381	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	ACTRN12617001000392	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 3 substudies 6 - 8: olaparib plus durvalumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001000392	A2 Falsche Intervention
(106)	ACTRN12617001325392	BCT 1703 (DIAMOND): Patients with HER2-positive breast cancer that have progressed on prior trastuzumab therapy will be treated with a combination of tremelimumab and durvalumab, in combination with trastuzumab, to evaluate the efficacy of the combination treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001325392	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	ACTRN12618000109202	A Phase II Study of Durvalumab and Tremelimumab in combination with Neoadjuvant Carboplatin and Paclitaxel in newly diagnosed women with advanced high grade Serous Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancers "iPRIME". ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000109202	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	ACTRN12618000686202	Study evaluating the efficacy of: 1. Olaparib and cyclophosphamide followed by olaparib and durvalumab, or 2. Olaparib followed by olaparib and durvalumab, or 3. Olaparib in ovarian cancer patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000686202	
(109)	CTRI/2016/08/007169	A clinical trial to study the efficacy of MEDI4736 alone or in combination with Tremelimumab versus standard of care in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007169	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	CTRI/2018/01/011353	Study to assess the efficacy of Durvalumab and/or Tremelimumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011353	A1 Falsche Patientenpopulation
(111)	CTRI/2018/07/014783	Study of Durvalumab or Placebo Given along with Platinum-based Chemo-radiation Therapy in Patients with Locally Advanced where cancer cannot be removed completely through surgery for Non-small Cell Lung Cancer (Stage III). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014783	A2 Falsche Intervention
(112)	DRKS00006101	A Phase II, Non-comparative, Open Label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least 2 Prior Systemic Treatment Regimens Including 1 Platinum-based Chemotherapy Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006101	A5 Falscher Studientyp
(113)	DRKS00009527	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527	A1 Falsche Patientenpopulation
(114)	DRKS00010227	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer (SCCHN) Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010227	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	DRKS00011224	A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011224	A1 Falsche Patientenpopulation
(116)	DRKS00011270	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Azacitidine Subcutaneous in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Previously Untreated Subjects With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or in Elderly (≥ 65 Years) Acute Myeloid Leukemia (AML) Subjects Not Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011270	A1 Falsche Patientenpopulation
(117)	DRKS00011286	A Randomized Phase II Study to Investigate the Addition of PD-L1 Antibody MEDI4736 to a Taxane-anthracycline Containing Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (GeparNuevo). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011286	A1 Falsche Patientenpopulation
(118)	EUCTR2014-000338-46-DE	A Phase III Study of MEDI4736, given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(119)	EUCTR2014-004946-83-IT	Study of adjuvant MEDI4736 in completely resected cell lung cancer patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004946-83-IT	A1 Falsche Patientenpopulation
(120)	EUCTR2015-001633-24-DE	Study of First Line MEDI4736 with or without Tremelimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Advanced Unresectable Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001633-24-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(121)	EUCTR2015-002001-11-DE	Study of MEDI4736, when used alone or in combination with Tremelimumab, as second line chemotherapy in metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002001-11-DE	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(122)	EUCTR2015-002197-21-BG	Study of Durvalumab with Tremelimumab Versus standard of care chemotherapy in lung cancer (NEPTUNE Study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002197-21-BG	A1 Falsche Patientenpopulation
(123)	EUCTR2015-002714-72-DE	A randomized phase II study to investigate the addition of PD-L1 antibody MEDI4736 to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer. (GeparNuevo). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002714-72-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(124)	EUCTR2015-002971-12-GB	A study to test if IMCgp100 in combination with Durvalumab or Tremelimumab or the combination of Durvalumab and Tremelimumab compared to IMCgp100 alone is safe and effective in patients with advanced skin cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002971-12-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(125)	EUCTR2015-003516-21-GB	A study to assess the safety and tolerability of durvalumab as monotherapy and in combination therapy in people with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003516-21-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(126)	EUCTR2015-003596-30-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of the combination of durvalumab with azacitidine to treat a cancer of the bone marrow, causing cancer cell proliferation and improper normal blood cell production. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003596-30-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	EUCTR2015-003639-37-GB	Study of MEDI4736, when used in combination with chemotherapy agents or AZD5069, as first or second line in metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003639-37-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(128)	EUCTR2015-004005-16-GB	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(129)	EUCTR2015-004831-11-DE	A study to decide what is the right dose of durvalumab to take in combination with lenalidomide with or without dexamethasone to treat a cancer of the bone marrow that	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		is newly diagnosed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004831-11-DE	
(130)	EUCTR2015-005173-20-AT	A study to assess the safety and clinical activity of durvalumab as combination therapy on previously untreated people with high risk diffuse large b-cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005173-20-AT	A1 Falsche Patientenpopulation
(131)	EUCTR2015-005298-19-GB	Ludwig. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005298-19-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(132)	EUCTR2015-005609-34-ES	Abrogation of chronic monoclonal antibody treatment-induced T-cell exhaustion with DURVALUMAB (MEDI4736) in advanced breast cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005609-34-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(133)	EUCTR2015-005765-23-NL	89-Zirconium labeled MEDI4736 in MEDI4736 patients with non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005765-23-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(134)	EUCTR2016-000764-42-FR	_. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000764-42-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(135)	EUCTR2016-001202-42-DE	A phase II, open label, multiarm study to assess the efficacy of new drugs in patients with Small Cell Lung Cancer whose cancer worsened during or within after 90 days of platinum based chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(136)	EUCTR2016-001209-17-DE	A study to determine the safety and efficacy for the combination of durvalumab and daratumumab (D2) to treat relapsed and refractory multiple myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001209-17-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	EUCTR2016-001614-16-FR	A phase I/II multicenter trial evaluating the association of hypofractionated stereotactic radiation therapy and the anti-PD-L1 Durvalumab (Medi4736) for patients with recurrent glioblastoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001614-16-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(138)	EUCTR2016-	STUDY OF IMMUNE THERAPY (DURVALUMAB)	A1 Falsche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	001849-15-FR	BEFORE SURGERY IN EARLY STAGE NON SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001849-15-FR	Patientenpopulation
(139)	EUCTR2016-002858-20-ES	Durvalumab plus Tremelimumab for gastrointestinal-pancreatic or advanced pulmonar tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002858-20-ES	A5 Falscher Studientyp
(140)	EUCTR2016-003963-20-DE	Durvalumab in frail and elder patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003963-20-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(141)	EUCTR2016-003998-17-BE	A phase Ib/II study of Durvalumab (MEDI4736) combined with dose-dense EC in a neoadjuvant setting for patients with locally advanced luminal B HER2(-) or triple negative breast cancers (B-IMMUNE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003998-17-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(142)	EUCTR2016-004524-38-ES	Treatment of patients with HIV-1 and advanced solid tumors with Durvalumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004524-38-ES	A5 Falscher Studientyp
(143)	EUCTR2016-004750-15-DE	A study trying to find out if a combination of Durvalumab and Tremelimumab is more effective than doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004750-15-DE	A2 Falsche Intervention
(144)	EUCTR2016-005068-33-DE	This is an open-label, multi-center, study to determine the short and long term safety of fixed doses of durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg combination therapy or durvalumab 1500 mg monotherapy in patients with advanced solid malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005068-33-DE	A5 Falscher Studientyp
(145)	EUCTR2016-005068-33-FR	This is an open-label, multi-center, study to determine the short and long term safety of fixed doses of durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg combination therapy or durvalumab 1500 mg monotherapy in patients with advanced solid malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005068-33-FR	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(146)	EUCTR2016-005126-11-DE	This is a randomized, open-label, multi-center, global, Phase III study to assess the effectiveness and safety of two Immune Therapy drugs, durvalumab given by itself or with tremelimumab versus sorafenib, the standard first line treatment, to treat patients with no prior systemic therapy for liver cancer (hepatocellular carcinoma) that cannot be removed by surgery (unresectable). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005126-11-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(147)	EUCTR2016-005126-11-ES	This is a randomized, open-label, multi-center, global, Phase III study to assess the effectiveness and safety of two Immune Therapy drugs, durvalumab given by itself or with tremelimumab versus sorafenib, the standard first line treatment, to treat patients with no prior systemic therapy for liver cancer (hepatocellular carcinoma) that cannot be removed by surgery (unresectable). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005126-11-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(148)	EUCTR2017-000920-81-DE	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000920-81-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(149)	EUCTR2017-001538-25-DE	A study to investigate whether treatment of bile duct or gallbladder cancer with Durvalumab and Tremelimumab in combination with gemcitabine alone or with gemcitabine and cisplatin is more effective in comparison to standard chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001538-25-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(150)	EUCTR2017-002208-28-AT	Phase II umbrella study of novel anti-cancer agents in patients with NSCLC who progressed on an anti-PD-1/PD-L1 containing therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002208-28-AT	A5 Falscher Studientyp
(151)	EUCTR2017-002805-36-FI	Immunotherapy in ovarian cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002805-36-FI	A1 Falsche Patientenpopulation
(152)	EUCTR2017-002979-26-ES	Study to evaluate the efficacy and safety of Durvalumab (MEDI4736) in combination with intravesical BCG for the treatment of patients diagnosed with early stage bladder cancer (non-muscle invasive) compare to the standard therapy of intravesical BCG alone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002979-26-ES	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>TR2017-002979-26-ES</u>	
(153)	EUCTR2017-004397-34-HU	Study of durvalumab/placebo + chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004397-34-HU	A2 Falsche Intervention
(154)	EUCTR2017-004556-27-ES	A randomized, blinded clinical study comparing the combination durvalumab and olaparib to durvalumab alone for patients with advanced bladder cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004556-27-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(155)	EUCTR2018-001375-21-NL	A study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001375-21-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	ISRCTN38344105	National lung matrix: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	A1 Falsche Patientenpopulation
(157)	JPRN-JapicCTI-142553	A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, PK and Preliminary Anti-tumor Activity when given as a monotherapy of Tremelimumab or Tremelimumab in combination with MEDI4736 in Japanese Patients with Advanced Solid Malignancies, and when given as a monotherapy of tremelimumab in Second- or Third-line Treatment of Japanese Subjects with Unresectable Pleural or Peritoneal Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142553	A5 Falscher Studientyp
(158)	JPRN-JapicCTI-142661	TATTON. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142661	A5 Falscher Studientyp
(159)	JPRN-JapicCTI-152773	A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Gefitinib in Combination With MEDI4736 (Anti PD-L1) in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152773	A5 Falscher Studientyp
(160)	JPRN-JapicCTI-152794	A Phase 2, Non-comparative, Open Label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least 2 Prior Systemic Treatment Regimens Including 1	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Platinum-based Chemotherapy Regimen (ATLANTIC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152794	
(161)	JPRN-JapicCTI-152990	CAURAL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152990	A2 Falsche Intervention
(162)	JPRN-JapicCTI-153074	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153074	A1 Falsche Patientenpopulation
(163)	JPRN-JapicCTI-163319	A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of MEDI4736 and Tremelimumab Administered as Monotherapy and in Combination to Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163319	A1 Falsche Patientenpopulation
(164)	JPRN-JapicCTI-163446	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MEDI9090 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163446	A5 Falscher Studientyp
(165)	JPRN-JapicCTI-183849	HIMALAYA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183849	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	JPRN-JapicCTI-183968	POTOMAC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183968	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	JPRN-UMIN000026050	Phase II study to assess efficacy, safety & immunological biomarker of anti PD-L1 antibody + anti CTLA-4 antibody in combination with hormone therapy in patients with hormone receptor positive HER2-negative recurrent or metastatic breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026050	A1 Falsche Patientenpopulation
(168)	KCT0002892	durvalumab in patients with DNA mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002892	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(169)	NCT01042379	I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	A1 Falsche Patientenpopulation
(170)	NCT01693562	A Phase ½ Study to Evaluate MEDI4736. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01693562	A5 Falscher Studientyp
(171)	NCT01938612	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938612	A5 Falscher Studientyp
(172)	NCT01975831	A Phase 1 Study to Evaluate MEDI4736 in Combination With Tremelimumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975831	A5 Falscher Studientyp
(173)	NCT02000947	A Phase 1b Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947	A2 Falsche Intervention
(174)	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027961	A1 Falsche Patientenpopulation
(175)	NCT02087423	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02087423	A1 Falsche Patientenpopulation
(176)	NCT02088112	MEDI4736 (Anti PD-L1) Combined With Gefitinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088112	A2 Falsche Intervention
(177)	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117167	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(178)	NCT02117219	Phase 1 Study to Evaluate MEDI4736 in Subjects With Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117219	A1 Falsche Patientenpopulation
(179)	NCT02118337	A Phase 1/2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Antitumor Activity of MEDI0680 (AMP-514) in Combination With Durvalumab Versus Nivolumab Monotherapy in Subjects With Select Advanced Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02118337	A2 Falsche Intervention
(180)	NCT02141347	Ph1 to Assess Safety, Tolerability of Tremelimumab/ Tremelimumab+MEDI4736 in Japanese Solid Malignancies/ Mesothelioma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141347	A5 Falscher Studientyp
(181)	NCT02143466	AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154490	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT02179671	Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179671	A1 Falsche Patientenpopulation
(184)	NCT02205333	A Phase 1b/2 Safety and Tolerability Study of MEDI6469 in Combination With Therapeutic Immune Agents or Monoclonal Antibodies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02205333	A5 Falscher Studientyp
(185)	NCT02207530	Phase II Study of MEDI4736 Monotherapy in Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207530	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(186)	NCT02221960	A Phase 1 Study to Evaluate MEDI6383 Alone and in Combination With MEDI4736 in Adult Subjects With Select Advanced Solid Tumors. ICTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02221960	A5 Falscher Studientyp
(187)	NCT02227667	Evaluate the Efficacy of MEDI4736 in Immunological Subsets of Advanced Colorectal Cancer. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227667	A1 Falsche Patientenpopulation
(188)	NCT02250326	Safety and Efficacy Study of Nab®-Paclitaxel With CC-486 or Nab®-Paclitaxel With Durvalumab, and Nab®-Paclitaxel Monotherapy as Second/Third-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250326	A2 Falsche Intervention
(189)	NCT02261220	A Phase 1 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02261220	A2 Falsche Intervention
(190)	NCT02262741	A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of MEDI4736 (Durvalumab) With Tremelimumab in Head and Neck Cancer. ICTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02262741	A1 Falsche Patientenpopulation
(191)	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678	A2 Falsche Intervention
(192)	NCT02273375	Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273375	A1 Falsche Patientenpopulation
(193)	NCT02281084	Safety and Efficacy Study of CC-486 in Subjects With Myelodysplastic Syndromes. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281084	A1 Falsche Patientenpopulation
(194)	NCT02291055	Phase 1-2 Study of ADXS11-001 or MEDI4736 Alone or Combo In Cervical or HPV+ Head & Neck Cancer. ICTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02291055	
(195)	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299999	A1 Falsche Patientenpopulation
(196)	NCT02301130	Study of Mogamulizumab + MEDI4736 (Durvalumab) and Mogamulizumab + Tremelimumab in Subjects w/ Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301130	A2 Falsche Intervention
(197)	NCT02311361	Immune Checkpoint Inhibition (Tremelimumab and/or MEDI4736) in Combination With Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311361	A1 Falsche Patientenpopulation
(198)	NCT02318277	A Study of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (ECHO-203). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318277	A2 Falsche Intervention
(199)	NCT02319044	Phase II Study of MEDI4736, Tremelimumab, and MEDI4736 in Combination w/ Tremelimumab Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319044	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	NCT02336165	Phase 2 Study of MEDI4736 in Patients With Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336165	A1 Falsche Patientenpopulation
(201)	NCT02340975	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 With Tremelimumab, MEDI4736 or Tremelimumab Monotherapy in Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340975	A1 Falsche Patientenpopulation
(202)	NCT02352948	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab), Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352948	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>02352948</u>	
(203)	NCT02369874	Study of MEDI4736 Monotherapy and in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369874	A1 Falsche Patientenpopulation
(204)	NCT02401048	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401048	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	NCT02403271	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403271	A2 Falsche Intervention
(206)	NCT02431559	A Phase ½ Study of Motolimod (VTX-2337) and MEDI4736 in Subjects With Recurrent, Platinum-Resistant Ovarian Cancer for Whom Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) is Indicated. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431559	A1 Falsche Patientenpopulation
(207)	NCT02453282	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	A1 Falsche Patientenpopulation
(208)	NCT02454933	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933	A2 Falsche Intervention
(209)	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484404	A2 Falsche Intervention
(210)	NCT02489448	Neoadjuvant MEDI4736 Concomitant With Weekly Nab-paclitaxel and Dose-dense AC for Stage I-III Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489448	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>02489448</u>	
(211)	NCT02499328	Study to Assess MEDI4736 With Either AZD9150 or AZD5069 in Advanced Solid Tumors & Relapsed Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head & Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499328	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	NCT02503774	MEDI9447 Alone and in Combination With MEDI4736 in Adult Subjects With Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503774	A5 Falscher Studientyp
(213)	NCT02516241	Study of MEDI4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516241	A1 Falsche Patientenpopulation
(214)	NCT02519348	A Study of MEDI4736 With Tremelimumab, MEDI4736 or Tremelimumab Monotherapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519348	A1 Falsche Patientenpopulation
(215)	NCT02520453	Adjuvant Durvalumab for Esophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520453	A1 Falsche Patientenpopulation
(216)	NCT02527434	Study of Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527434	A5 Falscher Studientyp
(217)	NCT02535078	Phase 1b/2 Study of the Combination of IMCgp100 With Durvalumab and/or Tremelimumab in Cutaneous Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535078	A1 Falsche Patientenpopulation
(218)	NCT02536794	MEDI4736 and Tremelimumab in Treating Patients With Metastatic HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536794	A1 Falsche Patientenpopulation
(219)	NCT02537418	Durvalumab With or Without Tremelimumab in Advanced Incurable Solid Malignancies Given With or Without Standard Chemotherapy Regimens. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537418	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>02537418</u>	
(220)	NCT02542293	Study of 1st Line Therapy Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	A1 Falsche Patientenpopulation
(221)	NCT02546661	Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Phase 1b Study in Pts w/ Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546661	A1 Falsche Patientenpopulation
(222)	NCT02549651	MEDI4736 Alone and in Combination With Tremelimumab or AZD9150 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory DLBCL (D4190C00023). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549651	A1 Falsche Patientenpopulation
(223)	NCT02551159	Phase III Open Label Study of MEDI 4736 With/Without Tremelimumab Versus Standard of Care (SOC) in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551159	A1 Falsche Patientenpopulation
(224)	NCT02556463	A Study of MEDI9197 in Subjects With Solid Tumors or CTCL and in Combination With Durvalumab and/or Palliative Radiation in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556463	A5 Falscher Studientyp
(225)	NCT02558894	Phase II Study of MEDI4736 Monotherapy or in Combinations With Tremelimumab in Metastatic Pancreatic Ductal Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558894	A1 Falsche Patientenpopulation
(226)	NCT02563925	Brain Irradiation and Tremelimumab in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563925	A1 Falsche Patientenpopulation
(227)	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572687	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(228)	NCT02572843	Anti-PD-L1 in Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572843	A2 Falsche Intervention
(229)	NCT02583477	Phase Ib/II Study of MEDI4736 Evaluated in Different Combinations in Metastatic Pancreatic Ductal Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583477	A1 Falsche Patientenpopulation
(230)	NCT02586987	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586987	A2 Falsche Intervention
(231)	NCT02588131	A Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Antibody in Malignant Mesothelioma (NIBIT-MESO-1). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588131	A5 Falscher Studientyp
(232)	NCT02592551	MEDI4736 Or MEDI4736 + Tremelimumab In Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592551	A1 Falsche Patientenpopulation
(233)	NCT02616640	A Study to Determine Dose and Regimen of Durvalumab as Monotherapy or in Combination With Pomalidomide With or Without Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616640	A1 Falsche Patientenpopulation
(234)	NCT02617277	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AZD1775 Plus MEDI4736 in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617277	A5 Falscher Studientyp
(235)	NCT02628132	Study of Safety and Efficacy of Durvalumab in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628132	A1 Falsche Patientenpopulation
(236)	NCT02639026	Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination	A2 Falsche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639026	Intervention
(237)	NCT02639065	A Study of Durvalumab (MEDI4736) in Esophageal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639065	A1 Falsche Patientenpopulation
(238)	NCT02643303	A Phase ½ Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643303	A5 Falscher Studientyp
(239)	NCT02649686	Durvalumab in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer Receiving Trastuzumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649686	A1 Falsche Patientenpopulation
(240)	NCT02658214	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658214	A1 Falsche Patientenpopulation
(241)	NCT02669914	MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Brain Metastasis From Epithelial-derived Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669914	A1 Falsche Patientenpopulation
(242)	NCT02671435	A Study of Durvalumab (MEDI4736) and IPH2201 in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671435	A5 Falscher Studientyp
(243)	NCT02673814	Phase 2 Trial of Durvalumab With or Without Bavituximab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673814	A1 Falsche Patientenpopulation
(244)	NCT02678182	Planning Treatment for Oesophago-gastric Cancer: a Maintenance Therapy Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678182	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(245)	NCT02685059	Addition of PD-L1 Antibody MEDI4736 to a Taxane-anthracycline Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685059	A1 Falsche Patientenpopulation
(246)	NCT02701400	Tremelimumab and Durvalumab With or Without Radiation Therapy in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02701400	A1 Falsche Patientenpopulation
(247)	NCT02705482	A Study to Evaluate MEDI0562 in Combination With Immune Therapeutic Agents in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705482	A5 Falscher Studientyp
(248)	NCT02706405	JCAR014 and Durvalumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706405	A1 Falsche Patientenpopulation
(249)	NCT02716805	Phase 1 Study to Assess Safety & Tolerability of Tremelimumab & Durvalumab, Administered With High Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716805	A1 Falsche Patientenpopulation
(250)	NCT02718911	A Study of LY3022855 in Combination With Durvalumab or Tremelimumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718911	A5 Falscher Studientyp
(251)	NCT02725489	Pilot Study of Durvalumab and Vigil in Advanced Women's Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725489	A5 Falscher Studientyp
(252)	NCT02726997	Matched Paired Pharmacodynamics and Feasibility Study of Durvalumab in Combination With Chemotherapy in Frontline Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726997	A1 Falsche Patientenpopulation
(253)	NCT02733042	A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733042	
(254)	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734004	A1 Falsche Patientenpopulation
(255)	NCT02734160	A Study of Galunisertib (LY2157299) and Durvalumab (MEDI4736) in Participants With Metastatic Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734160	A1 Falsche Patientenpopulation
(256)	NCT02737072	A Study of LY2510924 and Durvalumab in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737072	A5 Falscher Studientyp
(257)	NCT02740985	A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 and Durvalumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985	A2 Falsche Intervention
(258)	NCT02754856	Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Plus Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754856	A1 Falsche Patientenpopulation
(259)	NCT02762006	Neoadjuvant MEDI 4736 +/- Tremelimumab in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02762006	A1 Falsche Patientenpopulation
(260)	NCT02764333	TPIV200/huFR-1 (A Multi-Epitope Anti-Folate Receptor Vaccine) Plus Anti-PD-L1 MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Platinum Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02764333	A1 Falsche Patientenpopulation
(261)	NCT02766335	Lung-MAP: Durvalumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02766335	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(262)	NCT02777710	Evaluation of Safety and Activity of an Anti-PDL1 Antibody (DURVALUMAB) Combined With CSF-1R TKI (PEXIDARTINIB) in Patients With Metastatic/Advanced Pancreatic or Colorectal Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777710	A1 Falsche Patientenpopulation
(263)	NCT02788773	Durvalumab With or Without Tremelimumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788773	A1 Falsche Patientenpopulation
(264)	NCT02793466	Durvalumab in Pediatric and Adolescent Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02793466	A1 Falsche Patientenpopulation
(265)	NCT02794883	Tremelimumab and Durvalumab in Combination or Alone in Treating Patients With Recurrent Malignant Glioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02794883	A1 Falsche Patientenpopulation
(266)	NCT02805660	Phase ½ Study of Mocetinostat and Durvalumab in Patients With Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805660	A5 Falscher Studientyp
(267)	NCT02811497	Study of Azacitidine and Durvalumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811497	A1 Falsche Patientenpopulation
(268)	NCT02812420	Pre-Surgical Study Evaluating Anti-PD-L1 Antibody (Durvalumab) Plus Anti-CTLA-4 (Tremelimumab) in Patients With Muscle-Invasive, High-Risk Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812420	A1 Falsche Patientenpopulation
(269)	NCT02815995	Multi-Arm Study to Test the Efficacy of Immunotherapeutic Agents in Multiple Sarcoma Subtypes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815995	A5 Falscher Studientyp
(270)	NCT02819596	MEDI4736 Combinations in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018].	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819596	
(271)	NCT02821754	A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821754	A1 Falsche Patientenpopulation
(272)	NCT02826434	Adjuvant PVX-410 Vaccine and Durvalumab in Stage II/III Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826434	A1 Falsche Patientenpopulation
(273)	NCT02827838	Durvalumab Before Surgery in Treating Patients With Oral Cavity or Oropharynx Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827838	A1 Falsche Patientenpopulation
(274)	NCT02866747	A Study Evaluating the Association of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy and Durvalumab for Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02866747	A1 Falsche Patientenpopulation
(275)	NCT02868632	Study of Immune Checkpoint Inhibition With Radiation Therapy in Unresectable, Non-metastatic Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868632	A1 Falsche Patientenpopulation
(276)	NCT02870920	Durvalumab and Tremelimumab and Best Supportive Care vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Adenocarcinoma Refractory to Standard Therapies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02870920	A1 Falsche Patientenpopulation
(277)	NCT02871323	Durvalumab in Treating Patients With Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871323	A1 Falsche Patientenpopulation
(278)	NCT02879162	Durvalumab and Tremelimumab in Patients With Advanced Rare Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879162	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(279)	NCT02879318	A Randomized Phase II Trial of Gemcitabine and Nab-Paclitaxel vs Gemcitabine, Nab-Paclitaxel, Durvalumab and Tremelimumab as 1st Line Therapy in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879318	A1 Falsche Patientenpopulation
(280)	NCT02879617	A Clinical Trial of Durvalumab (MEDI4736) as 1st Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879617	A1 Falsche Patientenpopulation
(281)	NCT02885727	Durvalumab Plus „Booster“ RT for Metastatic Adenocarcinoma Pancreas Cancer Post Chemotherapy (GCC 1598). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02885727	A1 Falsche Patientenpopulation
(282)	NCT02888743	Durvalumab and Tremelimumab With or Without High or Low-Dose Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02888743	A1 Falsche Patientenpopulation
(283)	NCT02891161	Durvalumab And Radiation Therapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients With Urothelial Cancer (T2-4 N0-2 M0) of the Bladder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02891161	A1 Falsche Patientenpopulation
(284)	NCT02898116	A Study of ALK Inhibitor, Ensartinib, and Anti-PD-L1, Durvalumab, in Subjects With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898116	A2 Falsche Intervention
(285)	NCT02899195	Phase II MEDI4736 in Combination With Chemotherapy for First-Line Treatment of Unresectable Mesothelioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899195	A5 Falscher Studientyp
(286)	NCT02900157	Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MEDI9090 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900157	A5 Falscher Studientyp
(287)	NCT02901548	Phase 2 Durvalumab (Medi4736) for Bacillus Calmette-	A1 Falsche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Guérin (BCG) Refractory Urothelial Carcinoma in Situ of the Bladder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901548	Patientenpopulation
(288)	NCT02904954	Durvalumab (MEDI4736) With or Without SBRT in Clinical Stage I, II and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904954	A1 Falsche Patientenpopulation
(289)	NCT02937818	A Phase II, Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02937818	A1 Falsche Patientenpopulation
(290)	NCT02938793	Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Rare Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938793	A5 Falscher Studientyp
(291)	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953457	A1 Falsche Patientenpopulation
(292)	NCT02962063	Durvalumab, an Anti-PD-L1 Antibody, and Chemoradiation Before Surgery for Esophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962063	A1 Falsche Patientenpopulation
(293)	NCT02963831	A Phase ½ Study to Investigate the Safety, Biologic and Anti-tumor Activity of ONCOS-102 in Combination With Durvalumab in Subjects With Advanced Peritoneal Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963831	A1 Falsche Patientenpopulation
(294)	NCT02966587	Durvalumab in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966587	A1 Falsche Patientenpopulation
(295)	NCT02978482	A Phase ½ Study of Durvalumab(MEDI4736) and Tremelimumab in Chinese Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978482	
(296)	NCT02983578	AZD9150 With MEDI4736 in Patients With Advanced Pancreatic, Non-Small Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983578	A2 Falsche Intervention
(297)	NCT02993991	Pre-operative Mocetinostat (MGCD0103) and Durvalumab (MEDI4736) (PRIMED) for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993991	A1 Falsche Patientenpopulation
(298)	NCT02997332	Durvalumab in Combination With Docetaxel, Cisplatin and 5-FU for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997332	A1 Falsche Patientenpopulation
(299)	NCT02997995	Durvalumab and Endocrine Therapy in ER+/Her2-Breast Cancer After CD8+ Infiltration Effective Immune-Attractant Exposure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997995	A1 Falsche Patientenpopulation
(300)	NCT03000452	A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000452	A1 Falsche Patientenpopulation
(301)	NCT03003962	Study of Durvalumab Alone or Chemotherapy for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003962	A1 Falsche Patientenpopulation
(302)	NCT03004105	MEDI4736 With Selumetinib for KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004105	A1 Falsche Patientenpopulation
(303)	NCT03005002	Durvalumab and Tremelimumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer to the Liver. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03005002	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(304)	NCT03007407	Study of Durvalumab and Tremelimumab After Radiation for Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Progressing on Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03007407	A1 Falsche Patientenpopulation
(305)	NCT03011814	Durvalumab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Cutaneous or Peripheral T Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03011814	A1 Falsche Patientenpopulation
(306)	NCT03015129	A Study of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015129	A1 Falsche Patientenpopulation
(307)	NCT03019003	Azacitidine, Durvalumab, and Tremelimumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019003	A1 Falsche Patientenpopulation
(308)	NCT03022500	Pulmonary sarcomatoid_MEDI4736+Treme. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022500	A2 Falsche Intervention
(309)	NCT03026062	Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Administered in Combination Versus Sequentially in Recurrent Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03026062	A1 Falsche Patientenpopulation
(310)	NCT03030131	Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030131	A1 Falsche Patientenpopulation
(311)	NCT03038477	A Study of Durvalumab in Patients With BR PDA Following Neoadjuvant Therapy and Successful Surgical Resection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03038477	A1 Falsche Patientenpopulation
(312)	NCT03046862	Durvalumab(MEDI4736)/Tremelimumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Chemotherapy-naïve Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046862	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(313)	NCT03051906	Durvalumab, Cetuximab and Radiotherapy in Head Neck Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051906	A1 Falsche Patientenpopulation
(314)	NCT03054532	Phase II Study of Durvalumab in Combination With Lenalidomide in Relapsed/Refractory NK-T-cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054532	A1 Falsche Patientenpopulation
(315)	NCT03057106	Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous or Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057106	A2 Falsche Intervention
(316)	NCT03075527	A Phase 2 Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075527	A5 Falscher Studientyp
(317)	NCT03081923	Durvalumab Alone or With Tremelimumab in Refractory Germ Cell Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03081923	A1 Falsche Patientenpopulation
(318)	NCT03084471	An Open-Label, Multi-Centre, Study to Assess the Safety of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084471	A5 Falscher Studientyp
(319)	NCT03085225	Trabectedin Combined With Durvalumab in Patients With Advanced Pretreated Soft-tissue Sarcomas and Ovarian Carcinomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085225	A5 Falscher Studientyp
(320)	NCT03085849	SGI-110 Plus Durvalumab/Tremelimumab in SCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085849	A1 Falsche Patientenpopulation
(321)	NCT03089645	MEDI5083 Alone and in Combination With Durvalumab in Subjects With Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089645	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(322)	NCT03094286	Durvalumab in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094286	A5 Falscher Studientyp
(323)	NCT03095274	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095274	A5 Falscher Studientyp
(324)	NCT03101475	Synergism of Immunomodulation and Tumor Ablation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101475	A1 Falsche Patientenpopulation
(325)	NCT03102047	Study of Durvalumab (MEDI4736) After Chemo-Radiation for Microsatellite Stable Stage II-IV Rectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03102047	A1 Falsche Patientenpopulation
(326)	NCT03116529	Neoadjuvant Durvalumab and Tremelimumab Plus Radiation for High Risk Soft-Tissue Sarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03116529	A5 Falscher Studientyp
(327)	NCT03122496	Immunotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122496	A1 Falsche Patientenpopulation
(328)	NCT03122509	A Clinical Trial of Durvalumab and Tremelimumab, Administered With Radiation Therapy or Ablation in Patients With Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122509	A1 Falsche Patientenpopulation
(329)	NCT03130764	Durvalumab and Tremelimumab for Adjuvant Therapy of Resected NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130764	A2 Falsche Intervention
(330)	NCT03132467	Evaluating Anti-PD-L1 Antibody (Durvalumab) Plus Anti-CTLA-4 Antibody (Tremelimumab) in HR+/HER2-Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132467	A1 Falsche Patientenpopulation
(331)	NCT03144778	Checkpoint Inhibitors Assessment in Oropharynx Carcinoma (CIAO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:	A1 Falsche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144778	Patientenpopulation
(332)	NCT03148327	Astra Zeneca (Immuno Stereotactic Ablative Body Radiotherapy) ISABR Study: Randomized Phase I/II Study of Stereotactic Body Radiotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148327	A1 Falsche Patientenpopulation
(333)	NCT03150836	Radiation Therapy and Durvalumab, With or Without Tremelimumab, in Patients With Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150836	A1 Falsche Patientenpopulation
(334)	NCT03158064	Evaluating Immune Therapy, Duravalumab (MEDI4736) With Tremelimumab for Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158064	A1 Falsche Patientenpopulation
(335)	NCT03161223	Durvalumab in Different Combinations With Pralatrexate, Romidepsin and Oral 5-Azacitidine for Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161223	A1 Falsche Patientenpopulation
(336)	NCT03162224	Safety and Efficacy of MEDI0457 and Durvalumab in Patients With HPV Associated Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162224	A1 Falsche Patientenpopulation
(337)	NCT03164616	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616	A1 Falsche Patientenpopulation
(338)	NCT03164772	Phase ½ Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164772	A1 Falsche Patientenpopulation
(339)	NCT03167619	Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167619	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(340)	NCT03174275	Carboplatin, Nab-Paclitaxel, Durvalumab Before Surgery and Adjuvant Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174275	A1 Falsche Patientenpopulation
(341)	NCT03196401	A Study of Durvalumab (Anti-PDL1) Plus Radiation Therapy for the Treatment of Solitary Bone Plasmacytoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196401	A1 Falsche Patientenpopulation
(342)	NCT03199040	Neoantigen DNA Vaccine Alone vs. Neoantigen DNA Vaccine Plus Durvalumab in Triple Negative Breast Cancer Patients Following Standard of Care Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199040	A1 Falsche Patientenpopulation
(343)	NCT03202758	Evaluation of the Safety and the Tolerability of Durvalumab Plus Tremelimumab Combined With FOLFOX in mCRC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202758	A1 Falsche Patientenpopulation
(344)	NCT03204812	Tremelimumab + Durvalumab Chemotherapy Naive CRPC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204812	A1 Falsche Patientenpopulation
(345)	NCT03206073	A Phase I/II Study of Pexa-Vec Oncolytic Virus in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Refractory Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206073	A1 Falsche Patientenpopulation
(346)	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212469	A2 Falsche Intervention
(347)	NCT03212807	Study Of Durvalumab and Lenalidomide In R/R EBV Associated DLBCL Subtypes, Primary CNS And Testicular DLBCL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212807	A1 Falsche Patientenpopulation
(348)	NCT03215095	RAI Plus Immunotherapy for Recurrent/Metastatic Thyroid Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215095	
(349)	NCT03234153	Neoadjuvant Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab for Bladder Cancer Patients Ineligible for Cisplatin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03234153	A1 Falsche Patientenpopulation
(350)	NCT03235869	Radiation Therapy Plus Durvalumab for Tumor-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235869	A1 Falsche Patientenpopulation
(351)	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237377	A2 Falsche Intervention
(352)	NCT03238027	A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Trial to Investigate SNDX-6352 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238027	A1 Falsche Patientenpopulation
(353)	NCT03241017	Durvalumab in DLBCL After Autologous Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241017	A1 Falsche Patientenpopulation
(354)	NCT03245541	Study of Durvalumab and Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245541	A1 Falsche Patientenpopulation
(355)	NCT03249142	Immunotherapy With Neo-adjuvant Chemotherapy for OVarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249142	A1 Falsche Patientenpopulation
(356)	NCT03257761	Guadecitabine and Durvalumab in Treating Patients With Advanced Liver, Pancreatic, Bile Duct, or Gallbladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257761	A1 Falsche Patientenpopulation
(357)	NCT03258554	Radiation Therapy With Durvalumab or Cetuximab in Treating Patients With Stage III-IVB Head and Neck Cancer Who Cannot Take Cisplatin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258554	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>03258554</u>	
(358)	NCT03258593	Durvalumab and Vicinium in Subjects With High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Previously Treated With Bacillus Calmette-Guerin (BCG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258593	A1 Falsche Patientenpopulation
(359)	NCT03267589	Trial in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267589	A1 Falsche Patientenpopulation
(360)	NCT03275597	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275597	A1 Falsche Patientenpopulation
(361)	NCT03277482	Durvalumab, Tremelimumab + Radiotherapy in Gynecologic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277482	A1 Falsche Patientenpopulation
(362)	NCT03283605	Immunotherapy and SBRT for Metastatic Head and Neck Carcinomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283605	A1 Falsche Patientenpopulation
(363)	NCT03283943	PDL-1 Inhibition and Focal Sensitizing Radiotherapy in Recurrent Ovarian/Primary Peritoneal/Fallopian Tube Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283943	A1 Falsche Patientenpopulation
(364)	NCT03288532	Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288532	A1 Falsche Patientenpopulation
(365)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational bIomarker Driven UMBrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma-Part 1 (HNSCC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292250	A1 Falsche Patientenpopulation
(366)	NCT03298451	Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298451	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>03298451</u>	
(367)	NCT03308396	Study of Durvalumab and Guadecitabine in Advanced Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03308396	A1 Falsche Patientenpopulation
(368)	NCT03310619	A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310619	A1 Falsche Patientenpopulation
(369)	NCT03317158	ADAPT-BLADDER: Modern Immunotherapy in BCG-Relapsing Urothelial Carcinoma of the Bladder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317158	A1 Falsche Patientenpopulation
(370)	NCT03317457	Durvalumab and Tremelimumab Compared to Doxorubicin in Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317457	A2 Falsche Intervention
(371)	NCT03319316	Combination of Durvalumab and Tremelimumab as Maintenance Treatment in Patients With Non Squamous and Squamous (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319316	A2 Falsche Intervention
(372)	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617	A1 Falsche Patientenpopulation
(373)	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345810	A1 Falsche Patientenpopulation
(374)	NCT03356860	Safety and Efficacy of Durvalumab Combined to Neoadjuvant Chemotherapy in Localized Luminal B HER2(-) and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356860	A1 Falsche Patientenpopulation
(375)	NCT03373760	Durvalumab and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373760	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(376)	NCT03376659	Durvalumab Plus CV301 With Maintenance Chemotherapy in Metastatic Colorectal or Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03376659	A1 Falsche Patientenpopulation
(377)	NCT03377400	Definitive CCRT Combined With Durvalumab and Tremelimumab for Inoperable Esophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377400	A1 Falsche Patientenpopulation
(378)	NCT03381183	IRX-2 Regimen, Durvalumab, Tremelimumab for Incurable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381183	A1 Falsche Patientenpopulation
(379)	NCT03394144	Study of AZD9150 and MEDI4736 (Durvalumab) in Japanese Adult Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03394144	A5 Falscher Studientyp
(380)	NCT03405454	A Multicentre Phase II Trial of Durvalumab Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent Ovarian Clear Cell Adenocarcinomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405454	A1 Falsche Patientenpopulation
(381)	NCT03406650	Neoadjuvant and Adjuvant Durvalumab in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Operable Urothelial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406650	A1 Falsche Patientenpopulation
(382)	NCT03410615	Cisplatin Plus Radiotherapy vs Durvalumab Plus Radiotherapy Followed by Durvalumab vs Durvalumab Plus Radiotherapy Followed by Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Oropharyngeal SCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410615	A1 Falsche Patientenpopulation
(383)	NCT03419559	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) Alone and In Combo With Durvalumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419559	A5 Falscher Studientyp
(384)	NCT03421353	AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination	A2 Falsche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421353	Intervention
(385)	NCT03426657	Radiotherapy With Double Checkpoint Blockade of Locally Advanced HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03426657	A1 Falsche Patientenpopulation
(386)	NCT03428126	Study of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) and Trametinib (MEKi) in MSS Metastatic Colon Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428126	A1 Falsche Patientenpopulation
(387)	NCT03430466	Anti PD-L1 Antibody + Anti CTLA-4 Antibody in Combination With Hormone Therapy in Patients With Hormone Receptor Positive HER2-negative Recurrent or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430466	A1 Falsche Patientenpopulation
(388)	NCT03430518	Durvalumab and Eribulin in Her2-negative Metastatic Breast Cancer and Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430518	A1 Falsche Patientenpopulation
(389)	NCT03430895	Evaluating Immune Therapy, Durvalumab (MEDI4736) With Tremelimumab for Metastatic, Non-transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430895	A1 Falsche Patientenpopulation
(390)	NCT03435107	Durvalumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435107	A1 Falsche Patientenpopulation
(391)	NCT03439085	Vaccine + Durvalumab in Human Papilloma Virus (HPV) Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439085	A5 Falscher Studientyp
(392)	NCT03446547	Ablative STereotactic RadiOtherapy wLth Durvalumab (MEDI4736). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446547	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(393)	NCT03450967	Durvalumab Plus Tremelimumab Combined With Proton Therapy for HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450967	A1 Falsche Patientenpopulation
(394)	NCT03452332	Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Combination With Durvalumab and Tremelimumab in Patients With Cervical, Vaginal, or Vulvar Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03452332	A1 Falsche Patientenpopulation
(395)	NCT03459846	A Phase II Study of Durvalumab and Olaparib in Advanced, Cisplatin Ineligible Bladder Cancer (BAYOU). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03459846	A1 Falsche Patientenpopulation
(396)	NCT03472274	DURvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer Patients (DUTRENEO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472274	A1 Falsche Patientenpopulation
(397)	NCT03473574	Durvalumab and Tremelimumab With Gemcitabine or Gemcitabine/Cisplatin Compared to Gemcitabine/Cisplatin in CCA Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473574	A1 Falsche Patientenpopulation
(398)	NCT03482102	Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab and Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482102	A1 Falsche Patientenpopulation
(399)	NCT03490760	Durvalumab and „Booster“ Radiation in Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490760	A1 Falsche Patientenpopulation
(400)	NCT03496519	Assessing the Combination of Durvalumab (MEDI4736) and Trabectedin in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03496519	A5 Falscher Studientyp
(401)	NCT03509012	Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509012	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(402)	NCT03518606	Metronomic Oral Vinorelbine Plus Anti-PD-L1/Anti-CTLA4 Immunotherapy in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518606	A1 Falsche Patientenpopulation
(403)	NCT03519971	Study of Durvalumab Given With Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519971	A2 Falsche Intervention
(404)	NCT03522584	Durvalumab, Tremelimumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03522584	A1 Falsche Patientenpopulation
(405)	NCT03528694	Assessment of Efficacy and Safety of Durvalumab Plus BCG Compared to the Standard Therapy With BCG in Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528694	A1 Falsche Patientenpopulation
(406)	NCT03529422	Durvalumab and Tremelimumab With Radiotherapy for Adjuvant Treatment of Intermediate Risk SCCHN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529422	A1 Falsche Patientenpopulation
(407)	NCT03530397	A Study to Evaluate MEDI5752 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03530397	A3 Falsche Vergleichstherapie
(408)	NCT03534492	Durvalumab Plus Olaparib Administered Prior to Surgery of Resectable Urothelial Bladder Cancer (NEODURVARIB). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534492	A1 Falsche Patientenpopulation
(409)	NCT03539822	Cabozantinib in Combination With Durvalumab in Patients With Gastroesophageal Cancer and Other Gastrointestinal Malignancies (CAMILLA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539822	A1 Falsche Patientenpopulation
(410)	NCT03544125	Olaparib and Durvalumab in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544125	
(411)	NCT03549715	NEoadjuvant Dose-dense MVAC In cOmbination With Durvalumab and Tremelimumab in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549715	A1 Falsche Patientenpopulation
(412)	NCT03572400	Neoadjuvant CCRT With Gemcitabine/Durvalumab (MEDI4736) Followed by Adjuvant Gemcitabine/Durvalumab(MEDI4736) in Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03572400	A1 Falsche Patientenpopulation
(413)	NCT03579784	Biomarker-oriented Study of Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Olaparib and Paclitaxel in Gastric Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579784	A1 Falsche Patientenpopulation
(414)	NCT03585998	Chemoradiation With Durvalumab Followed by Durvalumab Maintenance for Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03585998	A1 Falsche Patientenpopulation
(415)	NCT03594396	Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Olaparib and Durvalumab for Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03594396	A1 Falsche Patientenpopulation
(416)	NTR6119	Single low-dose DURValumab IntraTumorally injected in cervical cancer: safety, toxicity and effect on the primary tumour- and lymph node microenvironment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6119	A1 Falsche Patientenpopulation
(417)	NTR6553	A phase 1b open label study of safety and tolerability in patients treated with stereotactic radiotherapy (to the primary tumor) combined with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in patients with stage 4 non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553	A2 Falsche Intervention
(418)	PER-009-18	A PHASE III, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, INTERNATIONAL STUDY OF DURVALUMAB GIVEN CONCURRENTLY WITH PLATINUM-	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		BASED CHEMORADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (STAGE III). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-009-18	
(419)	PER-025-17	A PHASE III, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, COMPARATIVE GLOBAL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF DURVALUMAB OR DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY FOR FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC NON SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) (POSEIDON). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-17	A1 Falsche Patientenpopulation
(420)	PER-043-15	D4193C00002: “A PHASE III RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, GLOBAL STUDY OF MEDI4736 MONOTHERAPY AND MEDI4736 IN COMBINATION WITH TREMELIMUMAB VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY IN PATIENTS WITH RECURRENT OR METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK (SCCHN)”. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-043-15	A1 Falsche Patientenpopulation
(421)	PER-071-15	A PHASE III RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, GLOBAL STUDY OF MEDI4736 IN COMBINATION WITH TREMELIMUMAB THERAPY VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) (NEPTUNE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-15	A1 Falsche Patientenpopulation
(422)	TCTR20161027002	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients in Asia Pacific with Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161027002	A1 Falsche Patientenpopulation
PharmNet.Bund			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(423)	2013-005427-16	A Phase II, Non-comparative, Open label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) who have received at least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum-based Chemotherapy Regimen (ATLANTIC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(424)	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(425)	2014-001105-41	A Phase 2, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of second/third-line treatment with nab-paclitaxel (ABI-007) in combination with epigenetic modifying therapy of CC-486, or immunotherapy of durvalumab (MEDI4736), or as monotherapy in subjects with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ABOUND.2L+. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(426)	2014-002675-29	A Phase 2, International, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CC-486 (oral azacitidine) Alone and in Combination with Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes Who Fail to Achieve an Objective Response to Treatment With Azacitidine for Injection or Decitabine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(427)	2014-003295-23	A Phase II, Multi-Center, Single-Arm, Global Study of MEDI4736 Monotherapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) .. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(428)	2014-003717-29	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). PharmNet.Bund. 0000	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(429)	2014-003863-40	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(430)	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(431)	2015-001633-24	A Phase III, Randomized, Open-label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(432)	2015-002001-11	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination with Tremelimumab in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(433)	2015-002714-72	A randomized phase II study to investigate the addition of PD-L1 antibody MEDI4736 to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer. (GeparNuevo) - Randomisierte Phase II Studie zur Evaluierung des PD-L1 Antikörpers MEDI4736 in Kombination mit einer Taxan-Anthrasyklin haltigen Chemotherapie bei dreifach negativem Brustkrebs (TNBC). (GeparNuevo). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(434)	2015-002971-12	A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 in Combination with Durvalumab (MEDI4736) or Tremelimumab or the Combination of Durvalumab and Tremelimumab Compared to IMCgp100 Alone in Patients with Advanced Melanoma - Eine offene, multizentrische Phase-Ib/II-Studie zur Sicherheit und	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Wirksamkeit von IMCgp100 in Kombination mit Durvalumab (MEDI4736) oder Tremelimumab oder einer kombinierten Gabe von Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zu IMCgp100 alleine bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(435)	2015-003516-21	A Phase 1/2, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. The "FUSION NHL 001" Study.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(436)	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(437)	2015-003596-30	A Randomized Multicenter, Open-label, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Azacitidine Subcutaneous in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Previously Untreated Subjects with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or in Elderly (≥ 65 years) Acute Myeloid Leukemia (AML) Subjects Not Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(438)	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(439)	2015-004831-11	A Phase 1/2, multicenter, open-label study to determine the recommended dose and regimen of durvalumab (MEDI4736) in combination with lenalidomide (LEN) with and without dexamethasone (dex) in subjects with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(440)	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
(441)	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumabin Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(442)	2016-001209-17	A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND EFFICACY FOR THE COMBINATION OF DURVALUMAB (DURVA) AND DARATUMUMAB (DARA) (D2) IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) (FUSION MM-003). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(443)	2016-003801-32	Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(444)	2016-003963-20	Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(445)	2016-004750-15	A randomized phase II study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab compared to doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma. - Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zu Doxorubicin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(446)	2016-005068-33	An Open-Label, Multi-Centre, Safety Study of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(447)	2016-005126-11	A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(448)	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(449)	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC) - Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit Gemcitabin oder Gemcitabin und Cisplatin verglichen mit Gemcitabin und Cisplatin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Gallengangs- und Gallenblasenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation

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 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PACIFIC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die PACIFIC-Studie (D4191C00001) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo bei männlichen und weiblichen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (Stadium III), deren Krankheit nach einer definitiven platinbasierten, simultanen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten war.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Durvalumab: Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (10.06.2014) - Abbruch der Behandlung im Falle einer bestätigten Progression nach vorangegangenem Ansprechen (PR oder CR). Amendment 2 (08.08.2014) - Einführung einer Interimanalyse für den Endpunkt PFS nach 275 Ereignissen. - Hinzufügen sekundärer Ziele und Endpunkte (Zeit bis zum Relapse und Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen). - Entfernen der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt DoR, da dieser Endpunkt unterstützend zum Endpunkt ORR dargestellt wurde. Amendment 3 (18.02.2017) - Einschluss von Patienten innerhalb 42 Tage nach der letzten Radiotherapie (zuvor innerhalb 14 Tage). - Einschlusskriterium platinbasierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie: Änderung von „kann enthalten“ in „muss enthalten“, Änderung der Gesamtdosis von „mindestens 60 Gy“ in „60 Gy $\pm$10% (54 Gy bis 66 Gy)“. • Ausschlusskriterium Pneumonitis vor Radiochemotherapie: Änderung von „jeglicher Grad“ in „Grad $\geq$2“. • Einschlusskriterium adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion: Serum Kreatinin-Clearance $\geq$40 ml/min anstelle von $>$50 ml/min. Amendment 4 (11.02.2016) • Entfernung der Analyse der Zeit bis zum Relapse aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit CR zu Baseline. • Änderung der Analyse des co-primären Endpunktes PFS (Erhebung durch den Prüfarzt wurde geändert in Erhebung durch ein BICR). • Einfügung einer zusätzlichen Interimanalyse für den Endpunkt OS, falls die Ergebnisse eine Überlegenheit im Endpunkt OS zeigen, um die Studie gegebenenfalls frühzeitig zu beenden. • Verteilung des Signifikanzniveaus α zwischen den Endpunkten PFS und OS: Änderung von 2,5% und 2,5% in 0,5% und 4,5%. • Verschiebung der Interimanalyse zum PFS auf einen späteren Zeitpunkt, wenn mehr Ereignisse vorliegen. • Verwendung des aktuellen Gewichts zur Dosierung von Durvalumab, anstelle Verwendung des Ausgangsgewichts. • Überarbeitung der Liste potenzieller unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse. • Änderung der MID für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 von $\geq$5 in $\geq$10 Punkte, Begründung: Konsistenz zur Auswertung des EORTC QLQ-C30, größere Akzeptanz der MID 10 Punkte.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. 18 Jahre oder älter 3. Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC (gemäß IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology Version 7) 4. Patienten mit mindestens zwei Zyklen einer platinbasierten Radiochemotherapie, die 1 bis 42 Tage vor der ersten Dosis der Studientherapie abgeschlossen wurde. Bei Patienten, die sich von einer Toxizität der vorhergehenden Therapie erholen müssen, kann bis zu 42 Tage nach Ende der Radiochemotherapie verzögert werden. Die Zentren wurden angehalten das Screening innerhalb der ersten 14 Tage der Screening-Periode abzuschließen. • Die platinbasierte Chemotherapie muss eine der folgenden Bestandteile enthalten: Etoposid, Vinblastin, Vinorelbin, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) oder Pemetrexed, gemäß den lokalen Pflegestandards. • Der finale Zyklus der Chemotherapie muss vor oder gleichzeitig mit der letzten Dosis der Strahlentherapie beendet sein. Eine Konsolidierungs-Chemotherapie nach Strahlentherapie ist nicht erlaubt, eine Verabreichung der Chemotherapie vor der gleichzeitigen Radiochemotherapie ist jedoch erlaubt. • Wenn möglich, sollte die Chemotherapie gemäß den NCCN-Richtlinien den ESMO-Richtlinien verabreicht werden. • Patienten müssen als Teil der Radiochemotherapie eine Gesamtdosis an Strahlung von 60 Gy $\pm$ 10% (54 Gy bis 66 Gy) erhalten haben, um randomisiert zu werden. Die Zentren werden angehalten die mittlere Strahlendosis der Organe wie folgt einzuhalten: - die mittlere Dosis der Lunge <20 Gy und/oder V20 <35% - die mittlere Dosis der Speiseröhre <34 Gy - Herz V45 <35% oder V30

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<30% - Die Zentren sollten darüber informiert sein, dass die derzeitigen Daten der RTOG 0617 Studie aufzeigen, dass Dosen >60 Gy mit höherer Toxizität und schlechter Wirksamkeit in Verbindung gebracht werden. 5. Die Patienten müssen nach der definitiven, platinbasierten, simultanen Radiochemotherapie progressionsfrei sein. 6. Anforderungen an die Tumorproben: - Bereitstellung eines archivierten Tumorgewebeblocks (oder mindestens 10 neu geschnittene ungefärbte Objektträger), in denen solche Proben in einer ausreichenden Menge vorliegen, um eine Analyse zu ermöglichen. - Eine aktuelle (≤ 3 Monate) Tumorbiopsie (nach Abschluss der letzten vorhergehenden Chemotherapie durchgeführt) ist eine optionale Anforderung, vorausgesetzt eine Biopsie ist technisch machbar und das Verfahren wird nicht mit einem unannehmbaren klinischen Risiko verbunden. 7. Lebenserwartung am ersten Studientag: ≥ 12 Wochen 8. ECOG PS 0 oder 1 9. Nachweis des postmenopausalen Status oder negativer Harn- oder Serum-Schwangerschaftstest für weibliche prämenopausale Patienten. Frauen werden als postmenopausal betrachtet, wenn sie für 12 Monate amenorrhöisch sind, ohne Vorliegen einer anderen medizinischen Ursache. Folgende altersabhängige Anforderungen gelten: - Frauen <50 Jahre werden als postmenopausal angesehen, wenn sie für mindestens 12 Monate nach Beendigung einer exogenen hormonellen Behandlung amenorrhöisch waren und ihr luteinisierender und Follikel-stimulierender Hormonspiegel im postmenopausalen Bereich liegt. - Frauen ≥ 50 Jahre werden als postmenopausal angesehen, wenn sie für mindestens 12 Monate nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beendigung aller exogener hormoneller Behandlungen amenorrhöisch waren, eine strahlungsinduzierte Oophorektomie mit der letzten Menstruation vor >1 Jahr hatten, eine chemotherapieinduzierte Menopause mit einer Dauer >1 Jahr seit der letzten Menstruation hatten oder eine operative Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) hatten. 10. Adäquate Organ- und Marksfunktionen, die wie folgt definiert sind: • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1.500 pro mm^3) • Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/L$ (100.000 pro mm^3) • Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl (5,9 mmol/L) • Serumkreatinin CL >40 ml/min anhand der Cockcroft-Gault Formel oder der 24-Stunden Urinprobe zur Ermittlung der Kreatinin-Clearance: Männer: $\text{Kreatinin CL (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$ Frauen: $\text{Kreatinin CL (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times 0,85$ • Serumbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Das gilt nicht für Patienten mit bestätigtem Gilbert-Syndrom (anhaltende oder rezidivierende Hyperbilirubinämie, die überwiegend unkonjugiert in der Abwesenheit von Beweisen für Hämolyse oder einer hepatischen Pathologie ist), die in Absprache mit ihrem Arzt zugelassen werden. • AST und ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Beteiligung an der Planung und/oder Leitung der Studie (gilt für Mitarbeiter von AstraZeneca/MedImmune und/oder Mitarbeiter in den Studienzentren). 2. Entweder vorherige Medikamentenzuteilung in der vorliegenden Studie oder frühere Randomisierung oder Behandlung in einer vorhergehenden Studie mit Durvalumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und/oder Tremelimumab unabhängig vom zugeteilten Studienarm. 3. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Untersuchungsprodukt während der letzten vier Wochen. 4. Gleichzeitiger Einschluss in eine andere klinische Studie, es sei denn es handelt sich um eine Beobachtungsstudie (nicht-interventionell) oder die Follow-up-Periode einer interventionellen Studie. 5. Gemischt kleinzelliges oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. 6. Patienten, die eine sequentielle Radiochemotherapie für lokal fortgeschrittenes NSCLC erhalten. 7. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem NSCLC, die während der definitiven, platinbasierten, simultanen Radiochemotherapie eine Progression hatten. 8. Patienten, die eine Immuntherapie oder ein Untersuchungsprodukt innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhalten haben; und im Falle von monoklonalen Antikörpern sechs Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 9. Gegenwärtige oder vorherige Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, mit der Ausnahme von intranasalen und zu inhalierenden Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden mit physiologischer Dosierung, die 10 mg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Kortikosteroid nicht überschreiten. 10. Vorherige Exposition mit einem anti-PD-1 oder anti-PD-L1 Antikörper. 11. Jegliche weiter bestehende Toxizität von der vorherigen Radiochemotherapie mit CTCAE >Grad 2. Patienten mit einer irreversiblen Toxizität, von der vernünftigerweise nicht angenommen wird, dass sie durch das Studienmedikament verschlimmert wird (z. B. Hörverlust), können nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor von AstraZeneca/MedImmune eingeschlossen werden. 12. Patienten mit einer Pneumonitis ≥Grad 2 von der vorherigen Radiochemotherapie. 13. Jegliche immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ≥Grad 3 und während einer vorherigen Immuntherapie aufgetreten sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder jegliche weiterhin bestehenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse >Grad 1. 14. Jede gleichzeitige Chemotherapie, Immuntherapie, biologische oder hormonelle Therapie zur antineoplastischen Behandlung. 15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von vier Wochen vor Studieneintritt (ausgeschlossen Legen eines Gefäßzugangs), die die Verabreichung des Studienmedikaments verhindern würden. 16. Aktive oder vorher dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb der letzten zwei Jahre. Anmerkung: Patienten mit Vitiligo, Morbus Basedow oder Psoriasis, die keine systemische Behandlung benötigen (innerhalb der letzten zwei Jahre), werden nicht ausgeschlossen. 17. Aktive oder vorher dokumentierte entzündliche Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). 18. Primäre Immunschwäche in der Krankengeschichte. 19. Eine allogene Organtransplantation in der Krankengeschichte. 20. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Durvalumab oder eines sonstigen Bestandteils davon in der Krankengeschichte. 21. Mittleres QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz (QTc) ≥ 470 ms mit der Bazett-Korrektur aus drei Elektrokardiogrammen (EKG) berechnet. 22. Unkontrollierte, interkurrente Krankheiten einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf anhaltende oder aktive Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, aktive Magengeschwüre oder Gastritis, aktive blutende Diathesen einschließlich aller Patienten, die bekanntlich Hinweise auf akutes oder chronisches Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV haben oder psychische Erkrankungen/soziale Situationen aufweisen, die die Erfüllung der Studienanforderungen einschränken oder die Fähigkeit des Patienten die Einverständniserklärung zu unterschreiben beeinträchtigen. 23. Aktive Tuberkulose Infektion, durch klinische Anzeichen und Symptome bestimmt. 24. Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt oder innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		30 Tagen nach Einnahme des Studienmedikaments. 25. Eine andere primäre Malignität in der Krankengeschichte, ausgeschlossen: • Kurativ behandelte Malignität ohne bekannte aktive Krankheit ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis des Studienmedikaments und mit einem geringen potenziellen Risiko eines Rezidivs. • Angemessen behandelter weißer Hautkrebs oder Lentigo Maligna ohne Anzeichen der Krankheit. • Angemessen behandeltes Carcinoma in situ ohne Anzeichen der Krankheit, z. B. Gebärmutterhalskrebs in situ. 26. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder Patienten (männlich oder weiblich), die fortpflanzungsfähig sind und nicht effektiv verhüten. 27. Jeder Grund, der nach Ansicht des Prüfarztes die Beurteilung des Studienmedikaments oder die Interpretation der Patientensicherheit oder der Studienergebnisse stören könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 235 Zentren in 26 Ländern in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika und Südafrika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Durvalumab 10 mg/kg als i.v. Infusion über 60 Minuten (± 5 Minuten) alle zwei Wochen (Q2W) ± 3 Tage, beginnend an Tag 1 über maximal 12 Monate. 2. Kochsalzlösung als entsprechende Placebo Injektion als i.v. Infusion über 60 Minuten (± 5 Minuten) Q2W ± 3 Tage, beginnend an Tag 1 über maximal 12 Monate. Behandlungsdauer: maximal 12 Monate oder bis zur bestätigten Progression (außer der Prüfarzt ist der Meinung, der Patient sollte die Behandlung fortsetzen, um weiter davon zu profitieren), Beginn einer alternativen antineoplastischen Behandlung, nicht akzeptable Toxizität, Rückzug des Einverständnisses oder andere Gründe.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<u>Primäre Endpunkte:</u> Beurteilung der Wirksamkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Bezug auf OS und PFS (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Weitere Beurteilung der Wirksamkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf: OS24, ORR (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1), DoR (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1), APF12 und APF18 (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1), PFS2 (durch lokalen Standard klinischer Praxis definiert) und TTDM (nach BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1). • Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo: unerwünschte Ereignisse (UE), körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen einschließlich Blutdruck, Puls, Elektrodiagramme und Laborbefunde einschließlich klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse. • Zur Beurteilung der PK von Durvalumab: Konzentration im Blut und nicht kompartimentelle PK Parameter (wie maximale und minimale Konzentration, soweit die Daten es erlauben) (spärliche Probenahme) • Zur Untersuchung der Immunogenität von Durvalumab: ADA (bestätigende Ergebnisse: positiv oder negativ; Titer [ADA neutralisierende Antikörper werden ebenfalls beurteilt]). • Zur Beurteilung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Durvalumab-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten anhand von zwei Fragebögen: EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Symptomverschlechterung (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö); Zeit bis zur Verschlechterung der QoL/Funktionsfähigkeit (körperliche, emotionale, kognitive

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und soziale Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, und allgemeine Gesundheitswahrnehmung). EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur Symptomverschlechterung (Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers); Beurteilung der Veränderung des ECOG PS Status. <u>Explorative Endpunkte:</u> • Zur Untersuchung der irRC-Kriterien als Bewertungsmethode des klinischen Nutzens von Durvalumab im Vergleich zu Placebo: PFS und OS nach BICR Beurteilung gemäß irRC. • Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Durvalumab PK Exposition und klinischer Ergebnisse, Wirksamkeit, UE und/oder Sicherheitsparameter, falls es angemessen erscheint: Verwendung eines deskriptiven und/oder Daten modellierenden Ansatzes. • Zur Beschreibung und Beurteilung der Ressourcennutzung im Zusammenhang mit der Behandlung mit Durvalumab und der zugrunde liegenden Krankheit: Messungen der Gesundheitsressourcenauslastung einschließlich Krankenhaus-aufenthalte, ambulante Visiten oder Besuche der Notaufnahme. • Zur Untersuchung der Auswirkungen der Behandlung und des Krankheitsstatus auf den Gesundheitsstatus: Verwendung des EQ-5D-5L Health State Utility Index zur Ableitung des Gesundheitsstatus aufgrund von patientenberichteten Daten. • Untersuchung des Zusammenhangs der PD-L1 Expression des Patienten und der räumlichen Verteilung innerhalb Mikroumgebung des Tumors mit den Wirksamkeitsergebnissen (OS, PFS, ORR) von Durvalumab. • Biomarker-Analysen von Blut und Gewebe zur Beurteilung explorativer Biomarker, wie: Immunzellen-Gen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Expressionsprofile innerhalb der peripheren und tumoralen Kompartimente, Vorhandensein von IFN-γ-Tumor-Nekrose-Faktor-α, IL-2, IL-6, IL-10, IL-8 und IL-12 sowie Antikörper gegen den Tumor, Autoantigene oder virale Antigene, PD-L1 Expression und Anzahl und Phänotyp der Immunzellen wie T-Zellen. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Biomarkerstatus (vor und nach der Behandlung) und der Durvalumab PK Exposition und den klinischen Ergebnissen, der Wirksamkeit, den unerwünschten Ereignissen und/oder Sicherheitsparametern (was angemessen erscheint). • Zur Untersuchung potenzieller Biomarker in den restlichen biologischen Proben (z. B. Tumor, Plasma und/oder Serum), die die Progression des Krebses und/oder Patienten, die wahrscheinlich auf die Behandlung mit Durvalumab ansprechen, prospektiv identifizieren könnten: Korrelation zwischen den Biomarkern und dem Ansprechen auf die Behandlung mit Durvalumab und/oder der Progression. • Sammlung und Aufbewahrung von DNA (je nach Land und lokalen/ethischen Verfahren) für zukünftige Erforschungen von Genen/genetischen Variationen, die Einfluss auf das Ansprechen auf Studienmedikamente und/oder die Krankheitsempfänglichkeit haben könnten: Korrelation zwischen Polymorphismen und der Schwankung der PK, der PDx, der Sicherheits- oder Wirksamkeitsparameter von Durvalumab-behandelten Patienten und/oder der Krankheitsempfänglichkeit.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die beiden primären Endpunkte der Studie sind OS und PFS. Zur Kontrolle des Fehlers 1. Art wird für die Analyse beide Endpunkte ein Signifikanzniveau von 2,5% angesetzt. Etwa 702 Patienten werden im Verhältnis 2:1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisiert, um 491 Todesfälle in der ITT-Population (70% Reife der Daten) zu beobachten. Die primäre Analyse von PFS soll durchgeführt werden, wenn 458 PFS-Ereignisse zu erwarten sind (65% Reife der Daten). Wenn die tatsächliche HR von PFS 0,67 ist, dann hat die Studie eine Power von mindestens 95% um einen statistisch signifikanten Unterschied für PFS mit einem 2-seitigen Test und einem Signifikanzniveau von 2,5% in der ITT-Population zu zeigen. Das entspricht einem 5-monatigen Vorteil im medianen PFS gegenüber dem Placebo-Arm mit einem medianen PFS von 10 Monaten, wenn PFS exponentialverteilt ist. Der kleinste Behandlungseffekt, der als statistisch signifikant angesehen würde, liegt bei HR=0,8. Für PFS wird eine Rekrutierungsphase von ca. 22 Monaten und eine Follow-up-Periode von 14 Monaten angenommen. Demnach wird erwartet, dass diese PFS Analyse etwa 36 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten durchgeführt werden kann. Die primäre Analyse von OS soll durchgeführt werden, wenn 491 OS-Ereignisse zu erwarten sind (70% Reife der Daten). Wenn die wahre HR von OS 0,73 ist, dann hat die Studie eine Power von mindestens 85% um einen statistisch signifikanten Unterschied für OS mit einem 2-seitigen Test und einem Signifikanzniveau von 2,5% in der ITT-Population zu zeigen. Das entspricht einem 8-monatigen Vorteil im medianen OS gegenüber dem Placebo-Arm mit einem medianen OS von 22 Monaten, wenn OS exponentialverteilt ist. Der kleinste Behandlungseffekt, der als statistisch signifikant angesehen würde, liegt bei HR=0,81. Für OS wird eine Rekrutierungsphase von 22 Monaten und eine Follow-up-Periode von 40 Monaten angenommen. Demnach wird erwartet, dass diese Analyse des OS etwa 62 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten durchgeführt werden kann.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind vier Datenschnitte für die Studie geplant. Der erste Datenschnitt erfolgt, wenn 367 PFS-Ereignisse erwartet werden (52% Reife der Daten, etwa 30 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten). Der zweite Datenschnitt erfolgt, wenn die primäre Analyse von PFS (siehe Item 7a) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zeitgleich die erste Interimanalyse von OS (mit etwa 285 Ereignissen und 41% Reife der Daten) durchgeführt werden. Der dritte Datenschnitt erfolgt zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse von OS, wenn 393 OS-Ereignisse erwartet werden (56% Reife der Daten, etwa 74 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten). Der vierte Datenschnitt erfolgt zum Zeitpunkt der primären Analyse von OS (siehe Item 7a).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Computergenerierte Randomisierungssequenz; Zuteilung über IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung erfolgt im Verhältnis 2:1 (Durvalumab: Placebo). Folgende Stratifizierungsvariablen werden verwendet: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher).
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	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das IWRS/IVRS durchgeführt (unabhängig und zentral)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungscodes werden computergeneriert unter Verwendung des GRandom Systems (AstraZeneca Global Randomisation system) erstellt. Die Randomisierung wird zu Visite 2 mithilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, der Prüfarzt, das Zentrenpersonal und das Sponsorpersonal, das in den Review und die Analyse involviert ist, sind bis zum Databaselock verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Lösungen mit aktiver Substanz und mit Placebo für die Infusion sind farblich identisch und die Infusionsbeutel sind gleich schwer.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Sets:</u> <i>FAS (Full Analysis Set)(ITT[Intention to Treat]):</i> Dieses Analyseset enthält alle randomisierten Patienten, dabei wird jeder Patient gemäß seiner Randomisierung den Behandlungsarmen zugeordnet, unabhängig davon welche Behandlung der Patient tatsächlich erhalten hat. Patienten, die randomisiert wurden, aber kein Studienmedikament erhalten haben, werden ebenfalls in das Analyseset eingeschlossen. Alle Analysen bezüglich Wirksamkeit und HRQoL basieren auf dem FAS (oder ITT). <i>SAS (Safety Analysis Set):</i> Dieses Analyseset enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Durvalumab oder Placebo) erhalten haben. Dabei werden alle Patienten gemäß dem Medikament, das sie tatsächlich erhalten haben, den Behandlungsarmen zugeordnet, unabhängig davon wie sie randomisiert wurden. Sobald ein Patient eine Dosis Durvalumab erhalten hat, wird der dem Durvalumab-Arm zugeordnet. Analysen bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem SAS. <i>PK Analysis Set:</i> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Durvalumab gemäß Protokoll erhalten haben, für die post-Dosis Daten verfügbar sind und die keine Protokollverletzungen oder -abweichungen haben, die die PK Analysen deutlich beeinflussen, werden in dieses Analyseset eingeschlossen. <u>Analyse der primären Endpunkte:</u> OS und PFS werden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test adjustiert für Alter, Geschlecht und Raucherstatus und der Breslow Methode für Bindungen analysiert. Der Behandlungseffekt wird anhand der HR und dem zugehörigen KI und p-Wert für die ITT-Population geschätzt. Außerdem werden Sensitivitätsanalysen für OS (mit anderer Zensierungsregel) und PFS (mit anderer Zensierungsregel, mit Intervallzensierung, mit Progressionsbeurteilung gemäß Prüfarzt, mit modifizierten RECIST), sowie eine explorative Analyse für PFS (mit BICR Progressionsbeurteilung gemäß irRECIST)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. Zusätzlich werden Analysen mittels Cox-Modell durchgeführt. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> • OS24: Kaplan-Meier-Schätzer • ORR: Exakter Test nach Fisher unter Verwendung der BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1 und Sensitivitätsanalysen sowie explorative Analysen • DoR: Verwendung der BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1 • APF12 und APF18: Kaplan-Meier-Schätzer • PFS2: Stratifizierter Log-Rank-Test • TTDM: Stratifizierter Log-Rank-Test unter Verwendung der BICR Beurteilung gemäß RECIST 1.1 • EORTC QLQ-C30: Logistische Regression, stratifizierter Log-Rank-Test und MMRM • EORTC QLQ-LC13: Logistische Regression, stratifizierter Log-Rank-Test und MMRM • EQ-5D-5L: MMRM • UE: Deskriptive Analyse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die primären Endpunkte OS und PFS werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: • Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher) • Krankheitsstatus bei Studieneintritt (Stadium IIIA vs. Stadium IIIB) • Histologie (plattenepithelial vs. andere) • Bestes Ansprechen auf vorherige antineoplastische Therapie (CR, PR, stabile Erkrankung) • Art der Chemotherapie 1 (gemcitabinbasiert vs. nicht gemcitabinbasiert) • Art der Chemotherapie 2 (cisplatinbasiert vs. nicht cisplatinbasiert) • Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung (<14 Tage vs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		≥14 Tage) • WHO-PS Status zu Baseline (0 [normale Aktivität] vs. 1 [eingeschränkte Aktivität]; Patienten mit fehlendem Performance Status werden in die Kategorie eingeschränkte Aktivität eingeordnet. • Region (Asien, Europa, Südamerika, Nordamerika); falls weniger als 20 Ereignisse in Südamerika auftreten, wird die Kategorie Südamerika mit der Kategorie Nordamerika zusammengelegt. • Ethnie (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere) • PD-L1-Status (≥25% vs. <25%); falls mehrere Proben vorliegen, die an oder vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, so wird die Probe mit dem höchsten PD-L1 %-Wert verwendet werden. • EGFR (positiv vs. negativ) Alle Subgruppenanalysen werden exploratorisch angesehen, es wird keine Adjustierung hinsichtlich des Signifikanzniveaus vorgenommen. Für jede Subgruppe wird die HR und das 95%-KI mittels eines unstratifizierten Cox-Modells berechnet mit der Behandlung als einzige Kovariable. Für das Cox-Modell wird die Efron-Methode verwendet, um mit Bindungen umgehen zu können.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Durvalumab: N=476; Placebo: N=237 b) Durvalumab: N=473; Placebo: N=236 c) Durvalumab: N=476; Placebo: N=237
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Datenschnitt (13.02.2017): <u>Durvalumab</u> Randomisiert, aber nicht behandelt: n=3 Patientenentscheidung: n=14 Unerwünschtes Ereignis: n=73 Protokollverletzer: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verschlechterung des Zustands: n=148 Studienspezifische Ausschlussgründe wurden erfüllt: n=1 Andere: n=4 <u>Placebo</u> Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 Patientenentscheidung: n=12 Unerwünschtes Ereignis: n=23 Protokollverletzer: n=1 Verschlechterung des Zustands: n=116 Studienspezifische Ausschlussgründe wurden erfüllt: n=1 Andere: n=0 2. Datenschnitt (22.03.2018): <u>Durvalumab</u> Randomisiert, aber nicht behandelt: n=3 Patientenentscheidung: n=14 Unerwünschtes Ereignis: n=73 Protokollverletzer: n=1 Verschlechterung des Zustands: n=148 Studienspezifische Ausschlussgründe wurden erfüllt: n=1 Andere: n=4 <u>Placebo</u> Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 Patientenentscheidung: n=12 Unerwünschtes Ereignis: n=23 Protokollverletzer: n=1 Verschlechterung des Zustands: n=117 Studienspezifische Ausschlussgründe wurden erfüllt: n=1 Andere: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung des ersten Patienten: 09.05.2014 Randomisierung des letzten Patienten: 22.04.2016 1. Datenschnitt: 13.02.2017 2. Datenschnitt: 22.03.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die PACIFIC-Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
ADA: Anti-Drug-Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; APF12: Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 Monate nach Randomisierung; APF18: Anteil lebender Patienten ohne Progression 18 Monate nach Randomisierung; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Blinded Independent Central Review; CL: Clearance; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; ESMO: European Society for Medical Oncology; FAS: Full Analysis Set; Gy: Gray; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; IFN: Interferon; IL: Interleukin; irRECIST: Immune-related response criteria based on RECIST 1.1; irRC: Immune-related response criteria; ITT: Intention to Treat; IVRS/TWRS: Interaktives Sprachdialogsystem/Interaktives Webdialogsystem; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; OS24: Anteil lebender Patienten 24 Monate nach Randomisierung; PDx: Pharmakodynamik; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; Q2W: alle 2 Wochen; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; QoL: Quality of Life; QTc: QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Safety Analysis Set; TTDM: Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetasen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwertbereich; vs.: versus; z. B.: zum Beispiel		

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

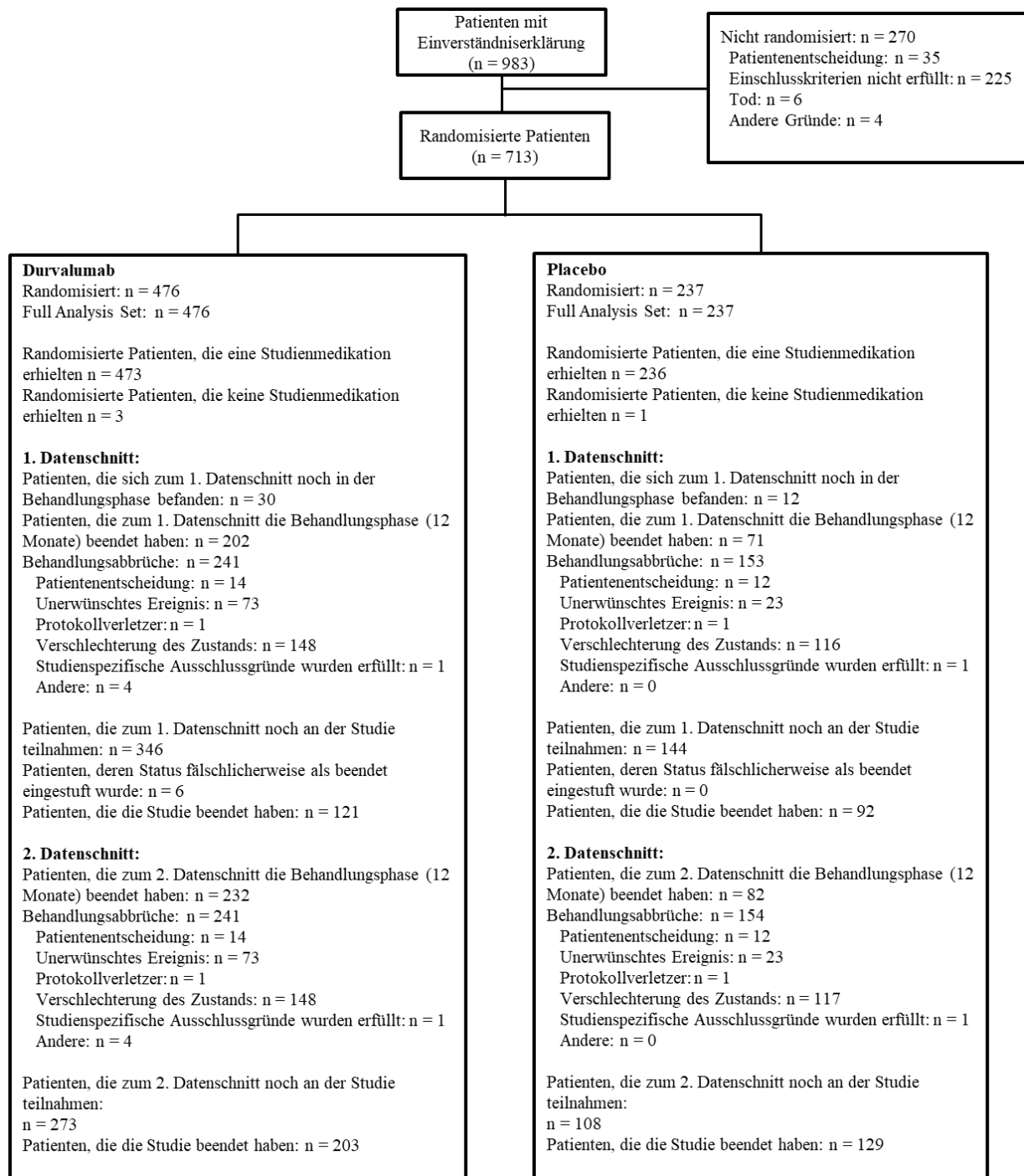


Abbildung 70: Patientenfluss der PACIFIC-Studie (Gesamtpopulation)

Datenquellen: PACIFIC-Studie, 1. und 2. Datenschnitt

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 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PACIFIC

Studie: PACIFIC

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

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 kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz.

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:

Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IVRS/IWRS.

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:

Durch das doppelblinde Studiendesign waren Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter der Studienzentren verblindet. Die Durvalumab- und Placebo- Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign waren Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter der Studienzentren verblindet. Die Durvalumab- und Placebo- Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die PACIFIC-Studie ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS/IWRS adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und sowohl die Patienten als auch die behandelten Personen waren verblindet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Mortalität wurde operationalisiert durch das Gesamtüberleben. Der Endpunkt wurden verblindet erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Endpunkt: Morbidität: Fernmetastasen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Fernmetastasen wurde operationalisiert durch die Zeit bis zum Tod oder Auftreten von Fernmetastasen. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben durch ein BICR. Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basierte auf dem FAS. Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Zeit bis zur Folgetherapie sind transparent und konsistent beschrieben. Damit waren alle Kriterien für eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig gegeben.

Endpunkt: Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS operationalisiert.

Die Analyse der mittleren Änderung wurde für alle Fragebögen basierend auf dem FAS durchgeführt. Für die Analyse der Verbesserungsrate der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 wurden alle Patienten des FAS eingeschlossen, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde ebenfalls für beide Fragebögen basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war.

Für die VAS des EQ-5D-5L basierte die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf den Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≥ 10 bzw. ≥ 7 Punkte war.

Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die Fragebögen waren alle Kriterien für eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig gegeben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 operationalisiert. Die Analyse der mittleren Änderung wurde auf dem FAS durchgeführt. Für die Analyse der Verbesserungsrate wurden alle Patienten des FAS eingeschlossen, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte war. Die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde ebenfalls basierend auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt. Es gingen alle Patienten in die Analyse ein, deren Baseline-Score ≥ 10 Punkte war. Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben.

Die Kriterien für die Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig sind alle gegeben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 13.02.2017 lag im Durvalumab-Arm bei 44,0 Wochen und im BSC-Arm bei 31,7 Wochen. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Durvalumab-Arm waren die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab verzerrt. Aus diesem Grund wurde post-hoc die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses und das IDV analysiert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G1: EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate	385
Anhang 4-G2: EORTC QLQ-LC13: Analyse der Verbesserungsrate	394
Anhang 4-G3: EORTC QLQ-LC13 Side effects: Analyse der Verbesserungsrate	398
Anhang 4-G4: EORTC QLQ-C30: MMRM	401
Anhang 4-G5: EORTC QLQ-LC13: MMRM	410
Anhang 4-G6: EORTC QLQ-LC13 Side effects: MMRM	414
Anhang 4-G7: EQ-5D-5L VAS: MMRM	417
Anhang 4-G8: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme	419
Anhang 4-G9: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme	444
Anhang 4-G10: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme	453
Anhang 4-G11: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme	464
Anhang 4-G12: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme	470
Anhang 4-G13: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme	479
Anhang 4-G14: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme	501

Anhang 4-G1: EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate

DURVA PAP

Page 1 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Global health status / QoL	Patients with baseline scores <= 90, n*	190	80
	Patients with improvement [a], n(%)	74 (38.9)	27 (33.8)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	32.0, 46.3	23.6, 45.2
	Odds ratio	1.25	
	95% CI for odds ratio	0.72, 2.20	
	2-sided p-value	0.4297	
	Rate ratio	1.12	
	95% CI for rate ratio	0.80, 1.63	
	2-sided p-value	0.5300	
	Rate difference (%)	5.31	
	95% CI (%) for rate difference	-7.30, 17.23	
	2-sided p-value	0.4039	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 2 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Physical functioning	Patients with baseline scores <= 90, n*	147	59
	Patients with improvement [a], n(%)	54 (36.7)	21 (35.6)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	28.9, 45.1	23.6, 49.1
	Odds ratio	1.05	
	95% CI for odds ratio	0.56, 2.01	
	2-sided p-value	0.8719	
	Rate ratio	1.05	
	95% CI for rate ratio	0.71, 1.63	
	2-sided p-value	0.8216	
	Rate difference (%)	0.68	
	95% CI (%) for rate difference	-13.96, 14.67	
	2-sided p-value	0.9267	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate

DURVA PAP

Page 3 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Role functioning	Patients with baseline scores <= 90, n*	116	46
	Patients with improvement [a], n(%)	66 (56.9)	21 (45.7)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	47.4, 66.1	30.9, 61.0
	Odds ratio	1.58	
	95% CI for odds ratio	0.79, 3.19	
	2-sided p-value	0.1986	
	Rate ratio	1.27	
	95% CI for rate ratio	0.92, 1.88	
	2-sided p-value	0.1588	
	Rate difference (%)	11.10	
	95% CI (%) for rate difference	-5.80, 27.57	
	2-sided p-value	0.1988	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 4 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Emotional functioning	Patients with baseline scores <= 90, n*	111	42
	Patients with improvement [a], n(%)	53 (47.7)	15 (35.7)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	38.2, 57.4	21.6, 52.0
	Odds ratio	1.63	
	95% CI for odds ratio	0.78, 3.51	
	2-sided p-value	0.1936	
	Rate ratio	1.36	
	95% CI for rate ratio	0.90, 2.24	
	2-sided p-value	0.1490	
	Rate difference (%)	10.64	
	95% CI (%) for rate difference	-6.47, 26.80	
	2-sided p-value	0.2203	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 5 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Cognitive functioning	Patients with baseline scores <= 90, n*	101	40
	Patients with improvement [a], n(%)	55 (54.5)	24 (60.0)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	44.2, 64.4	43.3, 75.1
	Odds ratio	0.81	
	95% CI for odds ratio	0.38, 1.70	
	2-sided p-value	0.5755	
	Rate ratio	0.95	
	95% CI for rate ratio	0.70, 1.34	
	2-sided p-value	0.7662	
	Rate difference (%)	-4.41	
	95% CI (%) for rate difference	-21.69, 13.42	
	2-sided p-value	0.6272	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 6 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Social functioning	Patients with baseline scores <= 90, n*	121	49
	Patients with improvement [a], n(%)	77 (63.6)	25 (51.0)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	54.4, 72.2	36.3, 65.6
	Odds ratio	1.66	
	95% CI for odds ratio	0.84, 3.28	
	2-sided p-value	0.1439	
	Rate ratio	1.26	
	95% CI for rate ratio	0.95, 1.78	
	2-sided p-value	0.1172	
	Rate difference (%)	12.25	
	95% CI (%) for rate difference	-3.90, 28.31	
	2-sided p-value	0.1384	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 7 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Fatigue symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	183	78
	Patients with improvement [a], n(%)	102 (55.7)	38 (48.7)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	48.2, 63.1	37.2, 60.3
	Odds ratio	1.35	
	95% CI for odds ratio	0.79, 2.31	
	2-sided p-value	0.2742	
	Rate ratio	1.16	
	95% CI for rate ratio	0.90, 1.54	
	2-sided p-value	0.2659	
	Rate difference (%)	7.41	
	95% CI (%) for rate difference	-5.83, 20.49	
	2-sided p-value	0.2735	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 8 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Nausea/vomiting symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	65	24
	Patients with improvement [a], n(%)	46 (70.8)	15 (62.5)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	58.2, 81.4	40.6, 81.2
	Odds ratio	1.57	
	95% CI for odds ratio	0.56, 4.34	
	2-sided p-value	0.3877	
	Rate ratio	1.17	
	95% CI for rate ratio	0.85, 1.76	
	2-sided p-value	0.3514	
	Rate difference (%)	9.97	
	95% CI (%) for rate difference	-11.89, 32.30	
	2-sided p-value	0.3784	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 9 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Pain symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	127	48
	Patients with improvement [a], n(%)	80 (63.0)	24 (50.0)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	54.0, 71.4	35.2, 64.8
	Odds ratio	1.56	
	95% CI for odds ratio	0.79, 3.11	
	2-sided p-value	0.2006	
	Rate ratio	1.23	
	95% CI for rate ratio	0.92, 1.74	
	2-sided p-value	0.1721	
	Rate difference (%)	10.90	
	95% CI (%) for rate difference	-5.45, 27.27	
	2-sided p-value	0.1942	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 10 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Dyspnoea symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	138	50
	Patients with improvement [a], n(%)	61 (44.2)	18 (36.0)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	35.8, 52.9	22.9, 50.8
	Odds ratio	1.34	
	95% CI for odds ratio	0.69, 2.68	
	2-sided p-value	0.3909	
	Rate ratio	1.18	
	95% CI for rate ratio	0.81, 1.86	
	2-sided p-value	0.4010	
	Rate difference (%)	7.08	
	95% CI (%) for rate difference	-8.83, 22.14	
	2-sided p-value	0.3794	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 11 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Insomnia symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	105	40
	Patients with improvement [a], n(%)	50 (47.6)	17 (42.5)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	37.8, 57.6	27.0, 59.1
	Odds ratio	1.21	
	95% CI for odds ratio	0.58, 2.57	
	2-sided p-value	0.6138	
	Rate ratio	1.13	
	95% CI for rate ratio	0.77, 1.77	
	2-sided p-value	0.5590	
	Rate difference (%)	4.36	
	95% CI (%) for rate difference	-13.56, 21.80	
	2-sided p-value	0.6335	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 12 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Appetite loss symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	81	39
	Patients with improvement [a], n(%)	60 (74.1)	22 (56.4)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	63.1, 83.2	39.6, 72.2
	Odds ratio	2.31	
	95% CI for odds ratio	1.00, 5.38	
	2-sided p-value	0.0487	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	20.87	
	95% CI (%) for rate difference	2.71, 38.51	
	2-sided p-value	0.0242	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 13 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Constipation symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	66	36
	Patients with improvement [a], n(%)	46 (69.7)	24 (66.7)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	57.1, 80.4	49.0, 81.4
	Odds ratio	1.38	
	95% CI for odds ratio	0.55, 3.46	
	2-sided p-value	0.4869	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	8.77	
	95% CI (%) for rate difference	-10.17, 27.28	
	2-sided p-value	0.3674	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 14 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Diarrhoea symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	34	20
	Patients with improvement [a], n(%)	28 (82.4)	11 (55.0)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	65.5, 93.2	31.5, 76.9
	Odds ratio	4.50	
	95% CI for odds ratio	1.23, 18.60	
	2-sided p-value	0.0228	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	NC	
	95% CI (%) for rate difference	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 15 of 15

Table tqc30_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-C30 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-C30 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Financial Difficulties	Patients with baseline scores >= 10, n*	102	37
	Patients with improvement [a], n(%)	49 (48.0)	15 (40.5)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	38.0, 58.2	24.8, 57.9
	Odds ratio	1.39	
	95% CI for odds ratio	0.64, 3.07	
	2-sided p-value	0.4035	
	Rate ratio	1.21	
	95% CI for rate ratio	0.81, 1.98	
	2-sided p-value	0.3818	
	Rate difference (%)	7.65	
	95% CI (%) for rate difference	-10.97, 25.33	
	2-sided p-value	0.4185	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-05-01-all.rtf t_qc30_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 2:29 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-1 (Anhang): EORTC QLQ-C30: Analyse der Verbesserungsrate (*Fortsetzung*)

Anhang 4-G2: EORTC QLQ-LC13: Analyse der Verbesserungsrate

DURVA PAP

Page 1 of 6

Table tlc13_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-LC13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Dyspnoea symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	158	69
	Patients with improvement [a], n(%)	60 (38.0)	25 (36.2)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	30.4, 46.0	25.0, 48.7
	Odds ratio	1.06	
	95% CI for odds ratio	0.59, 1.93	
	2-sided p-value	0.8396	
	Rate ratio	1.05	
	95% CI for rate ratio	0.74, 1.56	
	2-sided p-value	0.7999	
	Rate difference (%)	1.25	
	95% CI (%) for rate difference	-12.50, 14.45	
	2-sided p-value	0.8572	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-05-01-all.rtf t_lc13_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 4:50 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 2 of 6

Table tlc13_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-LC13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Cough symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	163	66
	Patients with improvement [a], n(%)	51 (31.3)	22 (33.3)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	24.3, 39.0	22.2, 46.0
	Odds ratio	0.92	
	95% CI for odds ratio	0.50, 1.71	
	2-sided p-value	0.7814	
	Rate ratio	0.97	
	95% CI for rate ratio	0.65, 1.50	
	2-sided p-value	0.8677	
	Rate difference (%)	-2.79	
	95% CI (%) for rate difference	-16.33, 10.17	
	2-sided p-value	0.6795	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-05-01-all.rtf t_lc13_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 4:50 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-2 (Anhang): EORTC QLQ-LC13: Analyse der Verbesserungsrate

DURVA PAP

Page 3 of 6

Table tlc13_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-LC13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Haemoptysis symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	14	7
	Patients with improvement [a], n(%)	13 (92.9)	3 (42.9)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	66.1, 99.8	9.9, 81.6
	Odds ratio	19.34	
	95% CI for odds ratio	1.68, 750.73	
	2-sided p-value	0.0158	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	NC	
	95% CI (%) for rate difference	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-05-01-all.rtf t_lc13_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 4:50 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 4 of 6

Table tlc13_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-LC13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Chest pain symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	78	36
	Patients with improvement [a], n(%)	46 (59.0)	21 (58.3)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	47.3, 70.0	40.8, 74.5
	Odds ratio	1.05	
	95% CI for odds ratio	0.46, 2.37	
	2-sided p-value	0.8981	
	Rate ratio	1.01	
	95% CI for rate ratio	0.73, 1.46	
	2-sided p-value	0.9429	
	Rate difference (%)	1.13	
	95% CI (%) for rate difference	-18.02, 20.73	
	2-sided p-value	0.9100	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-05-01-all.rtf t_lc13_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 4:50 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-2 (Anhang): EORTC QLQ-LC13: Analyse der Verbesserungsrate (Fortsetzung)

DURVA PAP

Page 5 of 6

Table tlc13_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-LC13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Arm/shoulder pain symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	57	14
	Patients with improvement [a], n(%)	35 (61.4)	8 (57.1)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	47.6, 74.0	28.9, 82.3
	Odds ratio	1.01	
	95% CI for odds ratio	0.28, 3.46	
	2-sided p-value	0.9893	
	Rate ratio	1.06	
	95% CI for rate ratio	0.69, 1.96	
	2-sided p-value	0.8143	
	Rate difference (%)	1.12	
	95% CI (%) for rate difference	-25.02, 29.78	
	2-sided p-value	0.9382	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-05-01-all.rtf t_lc13_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 4:50 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 6 of 6

Table tlc13_1.5.1_all Analysis of improvement rate of EORTC QLQ-LC13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Other pain symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	78	24
	Patients with improvement [a], n(%)	42 (53.8)	12 (50.0)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	42.2, 65.2	29.1, 70.9
	Odds ratio	0.95	
	95% CI for odds ratio	0.35, 2.53	
	2-sided p-value	0.9214	
	Rate ratio	0.82	
	95% CI for rate ratio	0.79, 1.41	
	2-sided p-value	0.4421	
	Rate difference (%)	-1.63	
	95% CI (%) for rate difference	-24.78, 21.28	
	2-sided p-value	0.8922	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-05-01-all.rtf t_lc13_improve_bygrp.sas 14AUG2018: 4:50 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-2 (Anhang): EORTC QLQ-LC13: Analyse der Verbesserungsrate (Fortsetzung)

Anhang 4-G3: EORTC QLQ-LC13 Side effects: Analyse der Verbesserungsrate

DURVA PAP

Page 1 of 4

Table tselc13_1.6.1_all Analysis of improvement rate of side effect items of EORTC QLQ-L13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Side Effect of EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Sore mouth symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	30	9
	Patients with improvement [a], n(%)	25 (83.3)	9 (100)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	65.3, 94.4	66.4, 100
	Odds ratio	5.2E-12	
	95% CI for odds ratio	5.2E-12, 5.2E-12	
	2-sided p-value	0.0671	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	NC	
	95% CI (%) for rate difference	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

```
\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-06-01-all.rtf  t_selc13_improve_bygrp.sas  14AUG2018: 5:51  User: (K&L)Yao
Qin
```

DURVA PAP

Page 2 of 4

Table tselc13_1.6.1_all Analysis of improvement rate of side effect items of EORTC QLQ-L13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Side Effect of EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Dysphagia symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	82	39
	Patients with improvement [a], n(%)	62 (75.6)	29 (74.4)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	64.9, 84.4	57.9, 87.0
	Odds ratio	1.09	
	95% CI for odds ratio	0.43, 2.60	
	2-sided p-value	0.8568	
	Rate ratio	1.02	
	95% CI for rate ratio	0.83, 1.30	
	2-sided p-value	0.8411	
	Rate difference (%)	1.63	
	95% CI (%) for rate difference	-13.91, 18.69	
	2-sided p-value	0.8438	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4376, a rate difference > 0 favours MEDI4376.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

```
\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-06-01-all.rtf  t_selc13_improve_bygrp.sas  14AUG2018: 5:51  User: (K&L)Yao
Qin
```

Tabelle 4-3 (Anhang): EORTC QLQ-LC13 Side effects: Analyse der Verbesserungsrate

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

DURVA PAP

Page 3 of 4

Table tselc13_1.6.1_all Analysis of improvement rate of side effect items of EORTC QLQ-L13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Side Effect of EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Peripheral neuropathy symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	54	15
	Patients with improvement [a], n(%)	32 (59.3)	8 (53.3)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	45.0, 72.4	26.6, 78.7
	Odds ratio	1.25	
	95% CI for odds ratio	0.37, 4.12	
	2-sided p-value	0.7117	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	6.49	
	95% CI (%) for rate difference	-18.78, 32.15	
	2-sided p-value	0.6244	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

```
\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-06-01-all.rtf  t_selc13_improve_bygrp.sas  14AUG2018: 5:51  User: (K&L)Yao
Qin
```

DURVA PAP

Page 4 of 4

Table tselc13_1.6.1_all Analysis of improvement rate of side effect items of EORTC QLQ-L13 (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Side Effect of EORTC QLQ-LC13 subscales/items	Statistics	MEDI4736 (N=212)	Placebo (N=91)
Alopecia symptom	Patients with baseline scores >= 10, n*	105	46
	Patients with improvement [a], n(%)	89 (84.8)	30 (65.2)
	95% CI (%) of improvement rate [b]	76.4, 91.0	49.8, 78.6
	Odds ratio	3.13	
	95% CI for odds ratio	1.37, 7.25	
	2-sided p-value	0.0068	
	Rate ratio	NC	
	95% CI for rate ratio	NC, NC	
	2-sided p-value	NC	
	Rate difference (%)	22.74	
	95% CI (%) for rate difference	7.80, 38.06	
	2-sided p-value	0.0025	

CI=Confidence interval.

* Number of patients who satisfied baseline score criteria.

[a] Improvement rate is defined as the number (%) of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement.

[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.

The Odds ratio, Rate ratio, and Rate difference analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with treatment, age at randomisation (<65 vs >=65 years of age), sex (male vs female) and smoking history (smoker vs non-smoker) as a factor. P-values are two-sided. Likelihood ratio confidence limits and test are based on profile likelihood.

An odds ratio and rate ratio > 1 favours MEDI4736, a rate difference > 0 favours MEDI4736.

NC = Not able to calculate. Model does not converge or parameter is not estimable.

```
\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-06-01-all.rtf  t_selc13_improve_bygrp.sas  14AUG2018: 5:51  User: (K&L)Yao
Qin
```

Tabelle 4-3 (Anhang): EORTC QLQ-LC13 Side effects: Analyse der Verbesserungsrate
(Fortsetzung)

Anhang 4-G4: EORTC QLQ-C30: MMRM

DURVA PAP

Page 1 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured		Week 4	199 vs 83	2.93(1.21) vs 3.23(1.83)	-0.30(2.11)	(-4.45, 3.85)	0.8860
Global Health							
Status / QoL							
		Week 8	165 vs 59	2.80(1.24) vs 3.72(2.00)	-0.92(2.29)	(-5.43, 3.60)	0.6885
		Week 16	146 vs 48	5.14(1.29) vs 6.88(2.16)	-1.75(2.46)	(-6.59, 3.10)	0.4782
		Week 24	131 vs 39	5.77(1.27) vs 6.22(2.20)	-0.45(2.48)	(-5.34, 4.43)	0.8554
		Week 32	115 vs 35	5.21(1.42) vs 7.45(2.48)	-2.24(2.79)	(-7.75, 3.27)	0.4242
		Week 40	109 vs 34	5.49(1.46) vs 6.80(2.53)	-1.31(2.86)	(-6.95, 4.33)	0.6473
		Week 48	102 vs 28	3.71(1.51) vs 4.98(2.72)	-1.27(3.06)	(-7.31, 4.77)	0.6784
		Overall	205 vs 86	4.44(0.98) vs 5.61(1.60)	-1.18(1.79)	(-4.69, 2.34)	0.5105
				Hedges'g SMD	-0.08(0.13)	(-0.33, 0.17)	0.5226

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 2 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured		Week 4	199 vs 83	-0.18(1.01) vs 0.09(1.52)	-0.27(1.75)	(-3.71, 3.17)	0.8778
Physical							
Functioning							
		Week 8	164 vs 59	-0.46(1.02) vs 2.64(1.60)	-3.10(1.82)	(-6.68, 0.49)	0.0905
		Week 16	147 vs 47	-0.26(1.23) vs 4.84(2.08)	-5.10(2.36)	(-9.76, -0.44)	0.0320
		Week 24	130 vs 39	0.82(1.17) vs 3.23(2.03)	-2.42(2.28)	(-6.91, 2.07)	0.2897
		Week 32	115 vs 35	1.00(1.10) vs 3.73(1.88)	-2.74(2.11)	(-6.90, 1.43)	0.1969
		Week 40	109 vs 34	1.38(1.33) vs 1.74(2.31)	-0.36(2.61)	(-5.52, 4.80)	0.8898
		Week 48	103 vs 28	1.10(1.21) vs 3.63(2.14)	-2.53(2.39)	(-7.25, 2.20)	0.2927
		Overall	205 vs 86	0.48(0.91) vs 2.84(1.46)	-2.36(1.64)	(-5.58, 0.86)	0.1507
				Hedges'g SMD	-0.18(0.13)	(-0.43, 0.07)	0.1644

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM

DURVA PAP

Page 3 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Role Functioning		Week 4	199 vs 82	1.52(1.35) vs 2.45(2.04)	-0.93(2.33)	(-5.52, 3.66)	0.6905
		Week 8	165 vs 58	0.63(1.47) vs 3.46(2.38)	-2.83(2.71)	(-8.16, 2.51)	0.2977
		Week 16	147 vs 47	1.49(1.68) vs 6.78(2.85)	-5.29(3.24)	(-11.68, 1.10)	0.1039
		Week 24	130 vs 38	2.18(1.60) vs 7.54(2.78)	-5.36(3.13)	(-11.53, 0.81)	0.0881
		Week 32	115 vs 35	1.56(1.84) vs 7.65(3.22)	-6.09(3.63)	(-13.25, 1.07)	0.0952
		Week 40	109 vs 34	1.79(1.83) vs -0.31(3.17)	2.11(3.58)	(-4.96, 9.17)	0.5568
		Week 48	103 vs 28	0.34(2.03) vs 1.26(3.67)	-0.92(4.13)	(-9.07, 7.23)	0.8232
		Overall	205 vs 85	1.36(1.26) vs 4.12(2.07)	-2.76(2.32)	(-7.33, 1.81)	0.2355
				Hedges'g SMD	-0.15(0.13)	(-0.40, 0.10)	0.2467

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 4 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Emotional Functioning		Week 4	199 vs 83	2.23(0.87) vs -0.64(1.31)	2.86(1.49)	(-0.07, 5.80)	0.0560
		Week 8	165 vs 59	0.53(1.11) vs 1.69(1.78)	-1.16(2.05)	(-5.19, 2.87)	0.5709
		Week 16	146 vs 47	2.12(1.25) vs 0.23(2.12)	1.90(2.42)	(-2.87, 6.66)	0.4331
		Week 24	131 vs 38	1.18(1.18) vs 1.93(2.09)	-0.75(2.35)	(-5.39, 3.88)	0.7494
		Week 32	115 vs 35	1.17(1.32) vs 2.19(2.34)	-1.02(2.63)	(-6.22, 4.18)	0.6985
		Week 40	109 vs 33	0.90(1.38) vs -1.82(2.45)	2.72(2.77)	(-2.74, 8.18)	0.3269
		Week 48	103 vs 28	0.34(1.40) vs 2.31(2.54)	-1.97(2.86)	(-7.62, 3.68)	0.4923
		Overall	205 vs 86	1.21(0.90) vs 0.84(1.49)	0.37(1.67)	(-2.93, 3.67)	0.8260
				Hedges'g SMD	0.03(0.13)	(-0.22, 0.28)	0.8279

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 5 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Cognitive Functioning		Week 4	199 vs 83	-0.48(1.07) vs -0.76(1.62)	0.28(1.87)	(-3.41, 3.96)	0.8822
		Week 8	165 vs 59	0.48(1.04) vs 2.92(1.68)	-2.44(1.91)	(-6.21, 1.33)	0.2034
		Week 16	146 vs 47	0.81(1.07) vs 1.97(1.82)	-1.17(2.05)	(-5.21, 2.88)	0.5708
		Week 24	131 vs 38	-2.24(1.19) vs 1.19(2.10)	-3.43(2.37)	(-8.10, 1.25)	0.1496
		Week 32	114 vs 35	-1.50(1.18) vs 2.84(2.03)	-4.33(2.29)	(-8.85, 0.18)	0.0598
		Week 40	109 vs 33	-1.33(1.30) vs 0.49(2.28)	-1.82(2.57)	(-6.91, 3.26)	0.4803
		Week 48	103 vs 28	-2.31(1.36) vs 0.23(2.45)	-2.54(2.76)	(-7.99, 2.91)	0.3593
		Overall	205 vs 86	-0.94(0.87) vs 1.27(1.43)	-2.21(1.60)	(-5.36, 0.95)	0.1693
				Hedges'g SMD	-0.17(0.13)	(-0.43, 0.08)	0.1793

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 6 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Social Functioning		Week 4	199 vs 83	4.55(1.21) vs 4.63(1.82)	-0.08(2.10)	(-4.21, 4.04)	0.9682
		Week 8	165 vs 59	4.17(1.29) vs 7.53(2.06)	-3.36(2.36)	(-8.01, 1.29)	0.1554
		Week 16	145 vs 47	6.16(1.35) vs 7.85(2.24)	-1.68(2.55)	(-6.70, 3.33)	0.5088
		Week 24	130 vs 38	4.92(1.40) vs 6.10(2.45)	-1.17(2.75)	(-6.60, 4.25)	0.6697
		Week 32	115 vs 35	5.81(1.49) vs 7.55(2.56)	-1.74(2.90)	(-7.45, 3.98)	0.5497
		Week 40	108 vs 33	5.14(1.40) vs 3.38(2.42)	1.76(2.72)	(-3.61, 7.14)	0.5181
		Week 48	103 vs 28	4.37(1.56) vs 4.78(2.80)	-0.41(3.15)	(-6.62, 5.81)	0.8977
		Overall	205 vs 86	5.02(1.01) vs 5.97(1.61)	-0.95(1.80)	(-4.49, 2.58)	0.5952
				Hedges'g SMD	-0.07(0.13)	(-0.32, 0.19)	0.6105

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (*Fortsetzung*)

DURVA PAP

Page 7 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Fatigue		Week 4	199 vs 83	-1.45 (1.26) vs -2.48 (1.89)	1.04 (2.18)	(-3.25, 5.32)	0.6343
		Week 8	165 vs 59	-1.74 (1.31) vs -8.05 (2.10)	6.31 (2.40)	(1.58, 11.05)	0.0091
		Week 16	147 vs 48	-4.06 (1.43) vs -9.79 (2.41)	5.73 (2.74)	(0.33, 11.14)	0.0377
		Week 24	131 vs 38	-5.72 (1.45) vs -8.82 (2.54)	3.11 (2.85)	(-2.52, 8.73)	0.2773
		Week 32	115 vs 35	-4.46 (1.49) vs -12.90 (2.57)	8.45 (2.90)	(2.72, 14.17)	0.0040
		Week 40	109 vs 34	-6.03 (1.69) vs -6.52 (2.94)	0.48 (3.33)	(-6.10, 7.07)	0.8847
		Week 48	103 vs 28	-4.17 (1.69) vs -7.25 (3.06)	3.08 (3.43)	(-3.70, 9.85)	0.3709
		Overall	205 vs 86	-3.95 (1.09) vs -7.97 (1.76)	4.03 (1.98)	(0.13, 7.92)	0.0426
				Hedges'g SMD	0.25 (0.13)	(0.00, 0.51)	0.0489

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 8 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Nausea / Vomiting		Week 4	198 vs 83	-0.99 (0.84) vs -0.51 (1.27)	-0.48 (1.48)	(-3.40, 2.44)	0.7468
		Week 8	164 vs 59	0.05 (0.98) vs -0.76 (1.58)	0.81 (1.84)	(-2.82, 4.44)	0.6610
		Week 16	147 vs 47	-1.80 (0.93) vs -0.78 (1.59)	-1.03 (1.81)	(-4.61, 2.55)	0.5723
		Week 24	131 vs 38	-1.70 (0.81) vs -4.47 (1.44)	2.78 (1.61)	(-0.41, 5.96)	0.0871
		Week 32	115 vs 35	-1.26 (0.87) vs -3.04 (1.53)	1.78 (1.72)	(-1.62, 5.18)	0.3030
		Week 40	109 vs 33	-3.17 (0.63) vs -3.60 (1.04)	0.43 (1.16)	(-1.85, 2.72)	0.7099
		Week 48	102 vs 28	-1.12 (1.02) vs -0.11 (1.80)	-1.01 (2.04)	(-5.05, 3.03)	0.6213
		Overall	205 vs 86	-1.43 (0.62) vs -1.89 (1.00)	0.47 (1.12)	(-1.75, 2.69)	0.6773
				Hedges'g SMD	0.05 (0.13)	(-0.20, 0.30)	0.6854

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (Fortsetzung)

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

DURVA PAP

Page 9 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Pain		Week 4	198 vs 83	-1.97(1.40) vs -3.68(2.11)	1.70(2.44)	(-3.10, 6.50)	0.4855
		Week 8	164 vs 58	-2.35(1.39) vs -5.05(2.25)	2.71(2.57)	(-2.36, 7.78)	0.2937
		Week 16	145 vs 46	-2.32(1.55) vs -5.57(2.64)	3.25(3.01)	(-2.68, 9.17)	0.2809
		Week 24	130 vs 38	-3.56(1.56) vs -4.60(2.71)	1.04(3.06)	(-5.00, 7.08)	0.7350
		Week 32	115 vs 35	-3.12(1.73) vs -2.16(3.01)	-0.96(3.42)	(-7.71, 5.79)	0.7789
		Week 40	109 vs 33	-3.27(1.71) vs -3.38(3.00)	0.11(3.40)	(-6.61, 6.83)	0.9746
		Week 48	103 vs 28	-0.23(2.18) vs -1.02(4.01)	0.79(4.53)	(-8.15, 9.73)	0.8618
		Overall	205 vs 86	-2.40(1.21) vs -3.64(1.97)	1.23(2.22)	(-3.13, 5.60)	0.5782
				Hedges'g SMD	0.07(0.13)	(-0.18, 0.32)	0.5856

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 10 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Dyspnoea		Week 4	199 vs 83	0.36(1.48) vs 1.01(2.24)	-0.65(2.57)	(-5.71, 4.41)	0.8015
		Week 8	165 vs 59	3.00(1.72) vs -2.94(2.79)	5.94(3.20)	(-0.37, 12.24)	0.0651
		Week 16	147 vs 48	3.17(1.90) vs -1.79(3.21)	4.96(3.67)	(-2.26, 12.19)	0.1773
		Week 24	131 vs 39	2.87(2.00) vs -2.73(3.52)	5.60(3.98)	(-2.24, 13.45)	0.1607
		Week 32	115 vs 35	1.09(1.98) vs -5.72(3.47)	6.81(3.92)	(-0.92, 14.54)	0.0840
		Week 40	109 vs 34	2.00(2.08) vs -6.61(3.62)	8.61(4.10)	(0.52, 16.71)	0.0371
		Week 48	103 vs 28	1.23(2.13) vs -4.45(3.93)	5.68(4.39)	(-2.99, 14.36)	0.1974
		Overall	205 vs 86	1.96(1.32) vs -3.32(2.17)	5.28(2.42)	(0.52, 10.04)	0.0299
				Hedges'g SMD	0.27(0.13)	(0.02, 0.53)	0.0337

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (Fortsetzung)

DURVA PAP

Page 11 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n (MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Insomnia		Week 4	199 vs 83	3.51(1.67) vs -0.10(2.51)	3.61(2.91)	(-2.12, 9.34)	0.2164
		Week 8	165 vs 59	-0.23(1.77) vs -0.66(2.86)	0.43(3.29)	(-6.05, 6.92)	0.8952
		Week 16	147 vs 48	1.39(1.72) vs -2.47(2.89)	3.86(3.28)	(-2.61, 10.34)	0.2405
		Week 24	130 vs 38	0.11(1.82) vs 0.39(3.19)	-0.28(3.59)	(-7.37, 6.81)	0.9382
		Week 32	115 vs 35	1.03(1.89) vs -0.59(3.25)	1.62(3.68)	(-5.65, 8.90)	0.6603
		Week 40	109 vs 34	1.47(2.05) vs 2.62(3.57)	-1.14(4.05)	(-9.14, 6.85)	0.7777
		Week 48	103 vs 28	4.98(2.57) vs 5.98(4.76)	-1.01(5.36)	(-11.61, 9.60)	0.8516
		Overall	205 vs 86	1.75(1.35) vs 0.74(2.19) Hedges'g SMD	1.01(2.46) 0.05(0.13)	(-3.83, 5.86) (-0.20, 0.30)	0.6803 0.6889

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 12 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n (MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Appetite Loss		Week 4	199 vs 83	-1.74(1.57) vs -2.23(2.38)	0.49(2.78)	(-4.97, 5.95)	0.8597
		Week 8	165 vs 59	-1.32(1.70) vs -7.39(2.79)	6.06(3.22)	(-0.28, 12.41)	0.0608
		Week 16	147 vs 48	-7.10(1.49) vs -9.44(2.51)	2.33(2.86)	(-3.31, 7.97)	0.4154
		Week 24	131 vs 39	-9.15(1.33) vs -8.10(2.28)	-1.05(2.56)	(-6.10, 4.01)	0.6828
		Week 32	115 vs 35	-7.86(1.65) vs -10.31(2.90)	2.45(3.27)	(-4.00, 8.91)	0.4542
		Week 40	109 vs 34	-9.66(1.34) vs -10.51(2.29)	0.85(2.56)	(-4.20, 5.90)	0.7393
		Week 48	103 vs 28	-5.70(1.76) vs -8.30(3.19)	2.60(3.58)	(-4.47, 9.68)	0.4688
		Overall	205 vs 86	-6.08(1.03) vs -8.04(1.66) Hedges'g SMD	1.96(1.84) 0.13(0.13)	(-1.65, 5.58) (-0.12, 0.38)	0.2859 0.3071

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (Fortsetzung)

DURVA PAP

Page 13 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Constipation		Week 4	199 vs 83	-4.34(1.31) vs -4.87(1.98)	0.53(2.29)	(-3.97, 5.04)	0.8156
		Week 8	165 vs 59	-4.36(1.30) vs -7.64(2.09)	3.29(2.38)	(-1.41, 7.98)	0.1693
		Week 16	146 vs 48	-5.50(1.31) vs -7.12(2.18)	1.62(2.47)	(-3.26, 6.49)	0.5141
		Week 24	131 vs 39	-3.74(1.50) vs -5.28(2.61)	1.54(2.94)	(-4.27, 7.34)	0.6021
		Week 32	115 vs 35	-2.85(1.78) vs -6.91(3.13)	4.06(3.54)	(-2.93, 11.05)	0.2529
		Week 40	109 vs 34	-4.18(1.84) vs -6.62(3.21)	2.44(3.64)	(-4.76, 9.63)	0.5043
		Week 48	103 vs 28	-3.57(1.94) vs -6.47(3.54)	2.89(3.98)	(-4.98, 10.77)	0.4692
		Overall	205 vs 86	-4.08(1.13) vs -6.41(1.85) Hedges'g SMD	2.34(2.07) 0.14(0.13)	(-1.75, 6.43) (-0.11, 0.39)	0.2611 0.2708

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 14 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-C30 Unstructured Diarrhoea		Week 4	199 vs 83	-1.22(1.09) vs 2.08(1.67)	-3.29(1.94)	(-7.11, 0.53)	0.0908
		Week 8	165 vs 59	0.16(1.12) vs -1.76(1.83)	1.92(2.11)	(-2.23, 6.07)	0.3619
		Week 16	146 vs 48	-2.53(1.00) vs -1.67(1.68)	-0.87(1.91)	(-4.64, 2.91)	0.6505
		Week 24	131 vs 38	0.59(1.34) vs -2.23(2.42)	2.82(2.73)	(-2.57, 8.20)	0.3032
		Week 32	115 vs 35	-2.01(1.19) vs -4.23(2.09)	2.22(2.36)	(-2.44, 6.88)	0.3483
		Week 40	109 vs 33	-1.28(1.27) vs -3.56(2.25)	2.28(2.55)	(-2.76, 7.31)	0.3731
		Week 48	103 vs 28	-0.12(1.32) vs -2.48(2.45)	2.36(2.74)	(-3.06, 7.79)	0.3909
		Overall	205 vs 86	-0.92(0.71) vs -1.98(1.18) Hedges'g SMD	1.06(1.30) 0.10(0.13)	(-1.51, 3.63) (-0.15, 0.35)	0.4159 0.4274

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (Fortsetzung)

DURVA PAP

Page 15 of 15

Table tqc30_1.1_all EORTC QLQ-C30 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 $\geq 1\%$)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups			
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value	
EORTC QLQ-C30 Unstructured Financial Difficulties		Week 4	199 vs 83	-4.92(1.37) vs -0.89(2.08)	-4.02(2.39)	(-8.73, 0.68)	0.0935	
		Week 8	165 vs 59	-5.14(1.40) vs -4.12(2.22)	-1.02(2.55)	(-6.04, 4.00)	0.6889	
		Week 16	146 vs 48	-5.36(1.58) vs -2.25(2.64)	-3.11(3.02)	(-9.05, 2.84)	0.3039	
		Week 24	131 vs 38	-4.62(1.46) vs 0.07(2.54)	-4.69(2.85)	(-10.32, 0.94)	0.1021	
		Week 32	115 vs 35	-6.01(1.81) vs -5.49(3.17)	-0.51(3.59)	(-7.60, 6.57)	0.8862	
		Week 40	109 vs 33	-7.37(1.68) vs -2.34(2.94)	-5.03(3.31)	(-11.56, 1.50)	0.1303	
		Week 48	103 vs 28	-3.40(1.93) vs -3.30(3.50)	-0.11(3.95)	(-7.90, 7.69)	0.9782	
		Overall	205 vs 86	-5.26(1.22) vs -2.62(1.98)	-2.64(2.22)	(-7.02, 1.73)	0.2355	
				Hedges'g SMD	-0.15(0.13)	(-0.40, 0.10)	0.2466	

Estimate of the Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-C30 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs ≥ 65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\c30_2\tables\t-qc30-01-01-all.rtf t_eff_qc30_bygrp.sas 14AUG2018: 2:12 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-4 (Anhang): EORTC QLQ-C30: MMRM (Fortsetzung)

Anhang 4-G5: EORTC QLQ-LC13: MMRM

DURVA PAP

Page 1 of 6

Table tlc13_1.1_all EORTC QLQ-LC13 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoea	Unstructured	Week 4	193 vs 82	1.91(1.01) vs 2.14(1.51)	-0.22(1.73)	(-3.63, 3.19)	0.8982
		Week 8	163 vs 59	3.30(1.25) vs -1.24(2.01)	4.54(2.31)	(0.00, 9.09)	0.0499
		Week 16	144 vs 48	2.98(1.36) vs -0.43(2.28)	3.41(2.60)	(-1.72, 8.55)	0.1915
		Week 24	130 vs 37	2.51(1.42) vs 1.80(2.52)	0.70(2.84)	(-4.90, 6.31)	0.8049
		Week 32	113 vs 35	3.12(1.42) vs 0.04(2.45)	3.07(2.78)	(-2.41, 8.55)	0.2702
		Week 40	107 vs 32	1.34(1.37) vs -3.96(2.37)	5.30(2.68)	(0.02, 10.58)	0.0491
		Week 48	100 vs 27	2.25(1.47) vs -3.56(2.63)	5.81(2.96)	(-0.04, 11.65)	0.0515
		Overall	202 vs 87	2.49(0.98) vs -0.74(1.59)	3.23(1.79)	(-0.29, 6.75)	0.0716
				Hedges'g SMD	0.23(0.13)	(-0.03, 0.48)	0.0779

Estimate of the EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.
The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.
Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-01-all.rtf t_eff_lc13_bygrp.sas 14AUG2018: 4:39 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 2 of 6

Table tlc13_1.1_all EORTC QLQ-LC13 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Coughing	Unstructured	Week 4	195 vs 84	6.80(1.65) vs -0.99(2.46)	7.79(2.86)	(2.16, 13.43)	0.0069
		Week 8	163 vs 61	5.15(1.74) vs 1.60(2.76)	3.55(3.20)	(-2.75, 9.85)	0.2685
		Week 16	144 vs 49	3.04(1.85) vs 2.16(3.08)	0.88(3.53)	(-6.08, 7.85)	0.8025
		Week 24	130 vs 38	0.61(2.10) vs -2.57(3.75)	3.18(4.23)	(-5.17, 11.53)	0.4532
		Week 32	113 vs 35	2.30(2.31) vs 0.29(4.06)	2.01(4.61)	(-7.09, 11.12)	0.6625
		Week 40	107 vs 33	2.43(2.17) vs 2.23(3.81)	0.20(4.31)	(-8.32, 8.73)	0.9628
		Week 48	100 vs 28	-0.60(2.19) vs 0.25(3.99)	-0.85(4.48)	(-9.72, 8.01)	0.8496
		Overall	203 vs 87	2.82(1.31) vs 0.42(2.14)	2.40(2.39)	(-2.33, 7.12)	0.3183
				Hedges'g SMD	0.13(0.13)	(-0.13, 0.38)	0.3275

Estimate of the EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.
The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age) + sex (male vs female) + smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.
Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-01-all.rtf t_eff_lc13_bygrp.sas 14AUG2018: 4:39 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-5 (Anhang): EORTC QLQ-LC13: MMRM

DURVA PAP

Page 3 of 6

Table tlc13_1.1_all EORTC QLQ-LC13 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Haemoptysis	Unstructured	Week 4	195 vs 84	-0.67(0.56) vs 0.41(0.85)	-1.08(1.00)	(-3.04, 0.89)	0.2826
		Week 8	163 vs 61	-0.86(0.78) vs -1.10(1.26)	0.24(1.48)	(-2.67, 3.15)	0.8691
		Week 16	144 vs 48	-0.63(0.67) vs -0.55(1.15)	-0.07(1.33)	(-2.69, 2.54)	0.9554
		Week 24	130 vs 38	-1.52(0.36) vs -1.73(0.61)	0.21(0.68)	(-1.14, 1.56)	0.7620
		Week 32	112 vs 35	-1.54(0.60) vs -1.80(1.02)	0.26(1.16)	(-2.04, 2.56)	0.8234
		Week 40	107 vs 32	-1.22(0.66) vs -0.93(1.17)	-0.29(1.32)	(-2.90, 2.32)	0.8280
		Week 48	100 vs 28	-0.94(0.66) vs -0.56(1.23)	-0.38(1.37)	(-3.09, 2.33)	0.7825
		Overall	203 vs 87	-1.05(0.32) vs -0.90(0.49)	-0.16(0.55)	(-1.24, 0.93)	0.7740
				Hedges'g SMD	-0.03(0.13)	(-0.29, 0.22)	0.7872

Estimate of the EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.
The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.
Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-01-all.rtf t_eff_lc13_bygrp.sas 14AUG2018: 4:39 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 4 of 6

Table tlc13_1.1_all EORTC QLQ-LC13 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Pain in Chest	Unstructured	Week 4	195 vs 84	-3.85(1.38) vs -4.78(2.06)	0.94(2.40)	(-3.80, 5.67)	0.6972
		Week 8	163 vs 61	-2.50(1.53) vs -5.46(2.45)	2.96(2.83)	(-2.62, 8.54)	0.2964
		Week 16	143 vs 49	-3.01(1.60) vs -4.91(2.68)	1.90(3.07)	(-4.15, 7.95)	0.5361
		Week 24	130 vs 38	-4.86(1.49) vs -7.09(2.62)	2.23(2.95)	(-3.59, 8.05)	0.4514
		Week 32	112 vs 35	-6.30(1.59) vs -6.68(2.76)	0.37(3.12)	(-5.79, 6.54)	0.9046
		Week 40	107 vs 32	-6.67(1.49) vs -13.38(2.60)	6.71(2.92)	(0.95, 12.48)	0.0227
		Week 48	100 vs 28	-8.17(1.58) vs -10.77(2.86)	2.60(3.19)	(-3.71, 8.91)	0.4169
		Overall	203 vs 87	-5.05(0.99) vs -7.58(1.58)	2.53(1.76)	(-0.93, 6.00)	0.1515
				Hedges'g SMD	0.18(0.13)	(-0.07, 0.43)	0.1687

Estimate of the EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.
The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.
Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-01-all.rtf t_eff_lc13_bygrp.sas 14AUG2018: 4:39 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-5 (Anhang): EORTC QLQ-LC13: MMRM (Fortsetzung)

DURVA PAP

Page 5 of 6

Table tlc13_1.1_all EORTC QLQ-LC13 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Pain in Arm or Shoulder	Unstructured	Week 4	194 vs 84	-0.62(1.30) vs 0.84(1.92)	-1.46(2.23)	(-5.84, 2.93)	0.5128
		Week 8	163 vs 60	-0.39(1.39) vs -1.49(2.21)	1.10(2.54)	(-3.91, 6.11)	0.6648
		Week 16	144 vs 48	3.33(1.76) vs 2.28(2.98)	1.04(3.42)	(-5.69, 7.78)	0.7601
		Week 24	130 vs 37	2.35(1.79) vs 0.06(3.21)	2.30(3.63)	(-4.86, 9.45)	0.5275
		Week 32	113 vs 34	3.62(1.96) vs 2.51(3.50)	1.10(3.96)	(-6.71, 8.92)	0.7806
		Week 40	106 vs 32	3.39(1.91) vs 2.48(3.37)	0.91(3.82)	(-6.63, 8.44)	0.8127
		Week 48	100 vs 28	4.45(2.19) vs -0.02(4.01)	4.48(4.53)	(-4.47, 13.42)	0.3242
		Overall	202 vs 87	2.30(1.19) vs 0.95(1.97)	1.35(2.22)	(-3.01, 5.72)	0.5422
				Hedges'g SMD	0.08(0.13)	(-0.17, 0.33)	0.5455

Estimate of the EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.
The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.
Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-01-all.rtf t_eff_lc13_bygrp.sas 14AUG2018: 4:39 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 6 of 6

Table tlc13_1.1_all EORTC QLQ-LC13 subscales / items, change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Pain in Other Parts	Unstructured	Week 4	192 vs 82	3.63(1.65) vs 2.12(2.46)	1.51(2.85)	(-4.11, 7.12)	0.5979
		Week 8	161 vs 58	3.53(1.77) vs -4.07(2.82)	7.60(3.25)	(1.20, 14.00)	0.0201
		Week 16	143 vs 48	3.97(1.94) vs 0.80(3.21)	3.17(3.68)	(-4.09, 10.43)	0.3904
		Week 24	129 vs 36	0.46(1.91) vs 1.09(3.40)	-0.62(3.83)	(-8.18, 6.93)	0.8713
		Week 32	112 vs 35	2.59(2.11) vs 1.40(3.67)	1.20(4.17)	(-7.03, 9.42)	0.7743
		Week 40	106 vs 31	1.94(2.52) vs 8.28(4.55)	-6.34(5.13)	(-16.48, 3.80)	0.2185
		Week 48	99 vs 26	1.72(2.24) vs -0.13(4.20)	1.86(4.68)	(-7.40, 11.11)	0.6922
		Overall	202 vs 87	2.55(1.42) vs 1.35(2.32)	1.20(2.60)	(-3.93, 6.32)	0.6461
				Hedges'g SMD	0.06(0.13)	(-0.19, 0.31)	0.6523

Estimate of the EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.
The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 subscales/items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.
Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\lc13_2\tables\t-lc13-01-01-all.rtf t_eff_lc13_bygrp.sas 14AUG2018: 4:39 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-5 (Anhang): EORTC QLQ-LC13: MMRM (Fortsetzung)

Anhang 4-G6: EORTC QLQ-LC13 Side effects: MMRM

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

DURVA PAP

Page 1 of 4

Table tselc13_1.1_all Side effect items of EORTC QLQ-LC13, change from baseline over time, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Sore Mouth	Unstructured	Week 4	194 vs 84	-1.92(0.92) vs -2.96(1.37)	1.04(1.60)	(-2.12, 4.20)	0.5180
		Week 8	162 vs 61	-1.21(0.98) vs -4.31(1.57)	3.10(1.81)	(-0.48, 6.67)	0.0889
		Week 16	144 vs 48	-2.05(1.03) vs -3.15(1.73)	1.10(1.98)	(-2.80, 5.01)	0.5784
		Week 24	130 vs 37	-1.50(1.13) vs -4.02(2.05)	2.52(2.31)	(-2.04, 7.08)	0.2764
		Week 32	113 vs 35	-2.96(1.05) vs -3.11(1.82)	0.15(2.06)	(-3.92, 4.23)	0.9407
		Week 40	107 vs 32	-2.64(1.06) vs -3.63(1.86)	0.99(2.10)	(-3.15, 5.14)	0.6367
		Week 48	100 vs 28	-0.91(1.48) vs -1.80(2.75)	0.88(3.09)	(-5.22, 6.99)	0.7749
		Overall	203 vs 87	-1.88(0.65) vs -3.28(1.06)	1.40(1.18)	(-0.93, 3.73)	0.2380
				Hedges'g SMD	0.15(0.13)	(-0.10, 0.40)	0.2508

Estimate of the change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-01-all.rtf t_eff_selc13_bygrp.sas 14AUG2018: 5:41 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 2 of 4

Table tselc13_1.1_all Side effect items of EORTC QLQ-LC13, change from baseline over time, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Dysphagia	Unstructured	Week 4	195 vs 84	-9.50(1.17) vs -9.34(1.76)	-0.17(2.05)	(-4.20, 3.87)	0.9355
		Week 8	163 vs 60	-9.75(1.26) vs -12.75(2.05)	3.00(2.37)	(-1.67, 7.66)	0.2065
		Week 16	144 vs 49	-11.81(1.06) vs -11.86(1.76)	0.05(2.01)	(-3.91, 4.00)	0.9820
		Week 24	130 vs 38	-12.23(1.15) vs -12.47(2.03)	0.24(2.28)	(-4.27, 4.75)	0.9161
		Week 32	113 vs 35	-12.68(1.15) vs -12.99(1.97)	0.31(2.23)	(-4.09, 4.71)	0.8893
		Week 40	107 vs 33	-11.97(1.15) vs -12.84(1.99)	0.87(2.25)	(-3.57, 5.31)	0.6995
		Week 48	100 vs 28	-11.70(1.11) vs -13.48(1.95)	1.78(2.20)	(-2.55, 6.12)	0.4180
		Overall	203 vs 87	-11.38(0.79) vs -12.25(1.28)	0.87(1.42)	(-1.93, 3.67)	0.5418
				Hedges'g SMD	0.08(0.13)	(-0.18, 0.33)	0.5553

Estimate of the change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-01-all.rtf t_eff_selc13_bygrp.sas 14AUG2018: 5:41 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-6 (Anhang): EORTC QLQ-LC13 Side effects: MMRM

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

DURVA PAP

Page 3 of 4

Table tselc13_1.1_all Side effect items of EORTC QLQ-LC13, change from baseline over time, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Peripheral Neuropathy	Unstructured	Week 4	195 vs 84	2.14(1.32) vs -1.32(1.96)	3.46(2.25)	(-0.98, 7.90)	0.1265
		Week 8	163 vs 61	3.86(1.75) vs 1.88(2.79)	1.98(3.24)	(-4.41, 8.36)	0.5426
		Week 16	144 vs 48	4.34(1.70) vs 0.06(2.85)	4.27(3.26)	(-2.14, 10.69)	0.1907
		Week 24	130 vs 37	3.94(1.78) vs 0.66(3.18)	3.27(3.59)	(-3.82, 10.36)	0.3635
		Week 32	113 vs 34	2.08(1.82) vs 0.49(3.22)	1.59(3.64)	(-5.59, 8.78)	0.6622
		Week 40	107 vs 32	0.56(1.86) vs -1.88(3.31)	2.44(3.74)	(-4.94, 9.83)	0.5141
		Week 48	100 vs 28	3.60(1.80) vs -2.11(3.26)	5.71(3.66)	(-1.52, 12.94)	0.1206
		Overall	203 vs 87	2.93(1.21) vs -0.32(1.98)	3.25(2.21)	(-1.12, 7.61)	0.1439
				Hedges'g SMD	0.18(0.13)	(-0.07, 0.44)	0.1510

Estimate of the change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-01-all.rtf t_eff_selc13_bygrp.sas 14AUG2018: 5:41 User: (K&L)Yao Qin

DURVA PAP

Page 4 of 4

Table tselc13_1.1_all Side effect items of EORTC QLQ-LC13, change from baseline over time, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n(MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EORTC QLQ-LC13 Alopecia	Unstructured	Week 4	195 vs 84	-11.83(1.71) vs -6.17(2.57)	-5.67(3.03)	(-11.64, 0.31)	0.0629
		Week 8	161 vs 61	-15.31(1.69) vs -16.51(2.70)	1.20(3.15)	(-4.99, 7.40)	0.7024
		Week 16	144 vs 48	-20.97(1.32) vs -20.92(2.21)	-0.06(2.52)	(-5.04, 4.92)	0.9821
		Week 24	130 vs 37	-21.98(1.24) vs -23.47(2.18)	1.49(2.45)	(-3.35, 6.33)	0.5444
		Week 32	113 vs 34	-23.89(1.04) vs -22.24(1.74)	-1.65(1.95)	(-5.50, 2.20)	0.3983
		Week 40	107 vs 33	-23.68(1.06) vs -21.98(1.76)	-1.70(1.98)	(-5.62, 2.21)	0.3918
		Week 48	100 vs 28	-23.30(1.04) vs -21.50(1.77)	-1.80(1.96)	(-5.69, 2.08)	0.3600
		Overall	203 vs 87	-20.14(0.90) vs -18.97(1.39)	-1.17(1.56)	(-4.25, 1.91)	0.4555
				Hedges'g SMD	-0.09(0.13)	(-0.34, 0.16)	0.4800

Estimate of the change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means. NC=Not calculated. Model not converged or parameter is not estimable.

The model is: Change from baseline in EORTC QLQ-LC13 Side effect items score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit.

Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\\csr\prod\output\selc13_2\tables\t-selc13-01-01-all.rtf t_eff_selc13_bygrp.sas 14AUG2018: 5:41 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-6 (Anhang): EORTC QLQ-LC13 Side effects: MMRM (Fortsetzung)

Anhang 4-G7: EQ-5D-5L VAS: MMRM

DURVA PAP

Page 1 of 1

Table teq5d_1.4_sall EQ-5D-5L VAS change from baseline over 12 months, MMRM (Full analysis set, PD-L1 >=1%)

Item	Variance covariance matrix structure	Time	n (MEDI4736 vs Placebo)	Estimates (SE) for groups	Difference between groups		
					Estimate (SE) for difference	95% CI	p-value
EQ-5D-5L VAS	Unstructured	Week 4	199 vs 84	-0.08(0.92) vs 1.65(1.37)	-1.72(1.58)	(-4.84, 1.39)	0.2768
		Week 8	165 vs 61	0.60(0.92) vs 3.20(1.45)	-2.60(1.66)	(-5.87, 0.67)	0.1187
		Week 16	147 vs 49	3.68(0.98) vs 4.15(1.61)	-0.47(1.83)	(-4.07, 3.14)	0.7994
		Week 24	131 vs 39	3.93(1.16) vs 3.63(2.02)	0.30(2.28)	(-4.20, 4.80)	0.8947
		Week 32	113 vs 34	2.81(1.12) vs 1.87(1.93)	0.94(2.18)	(-3.38, 5.25)	0.6682
		Week 40	110 vs 34	2.55(1.21) vs 3.71(2.11)	-1.16(2.39)	(-5.88, 3.55)	0.6277
		Week 48	102 vs 28	3.33(1.29) vs 2.42(2.32)	0.91(2.62)	(-4.26, 6.08)	0.7283
		Overall	205 vs 87	2.40(0.84) vs 2.95(1.36)	-0.54(1.54)	(-3.57, 2.48)	0.7243

Estimate of the change from baseline in EQ-5D-5L VAS scores overtime for MEDI4736 compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.

The model is: Change from baseline in EQ-5D-5L VAS score = Treatment + baseline value + age at randomisation (<65 vs >=65 years of age)+ sex (male vs female)+ smoking history (smoker vs non-smoker) + visit + treatment*visit + baseline value*visit. Mixed model for repeated measures (MMRM) analysis uses all data from baseline up to 12 months (Day 365 from randomization) or until PD (whichever is earlier).

\csr\prod\output\eq5d_2\tables\t-eq5d-01-04-sall.rtf t_eff_eq5d_bygrp.sas 14AUG2018: 4:01 User: (K&L)Yao Qin

Tabelle 4-7 (Anhang): EQ-5D-5L VAS: MMRM

Anhang 4-G8: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $>10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme

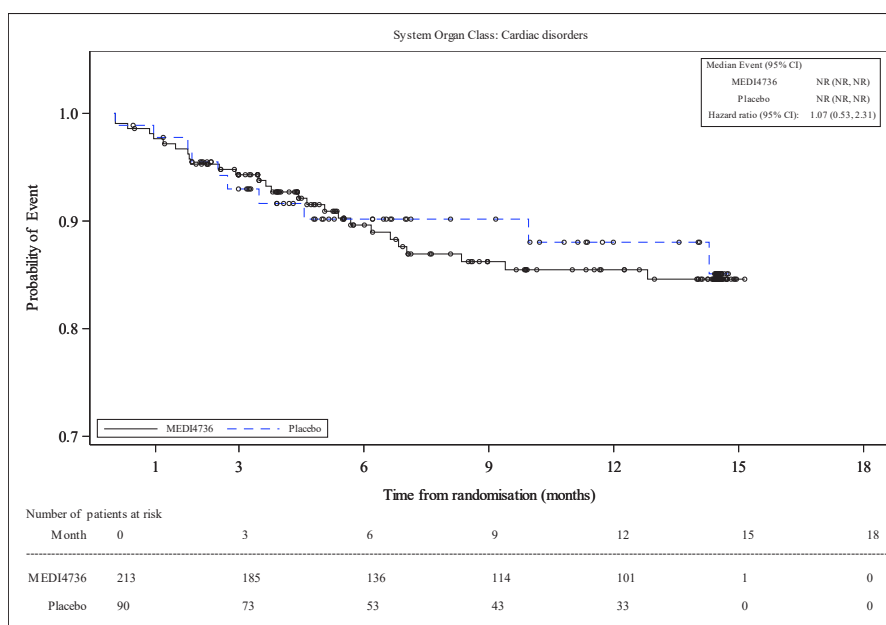
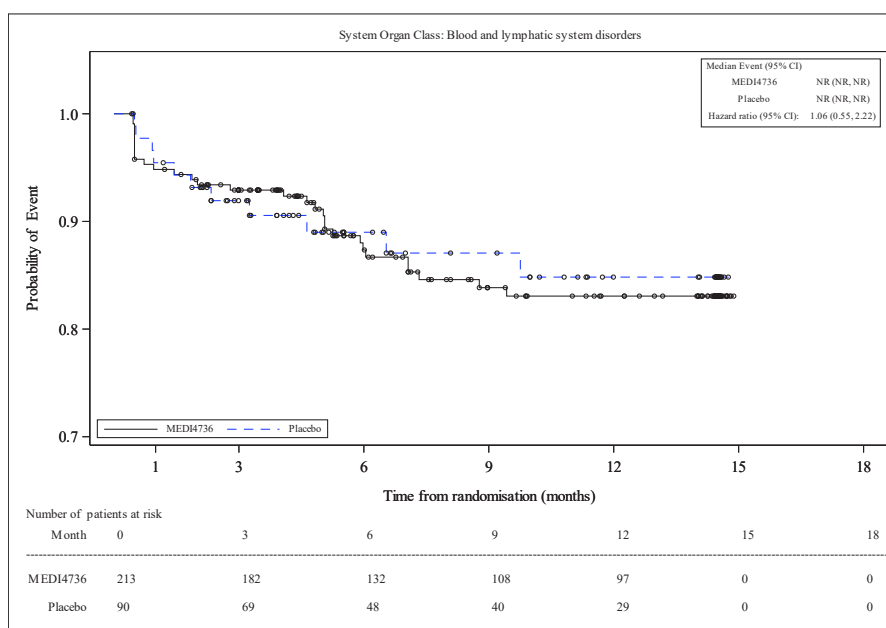


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: Congenital, familial and genetic disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

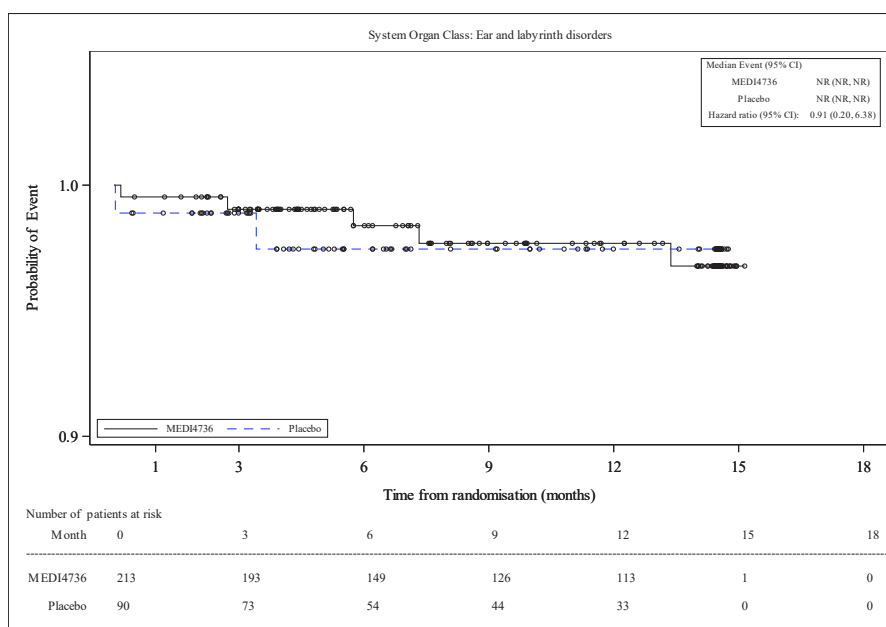


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

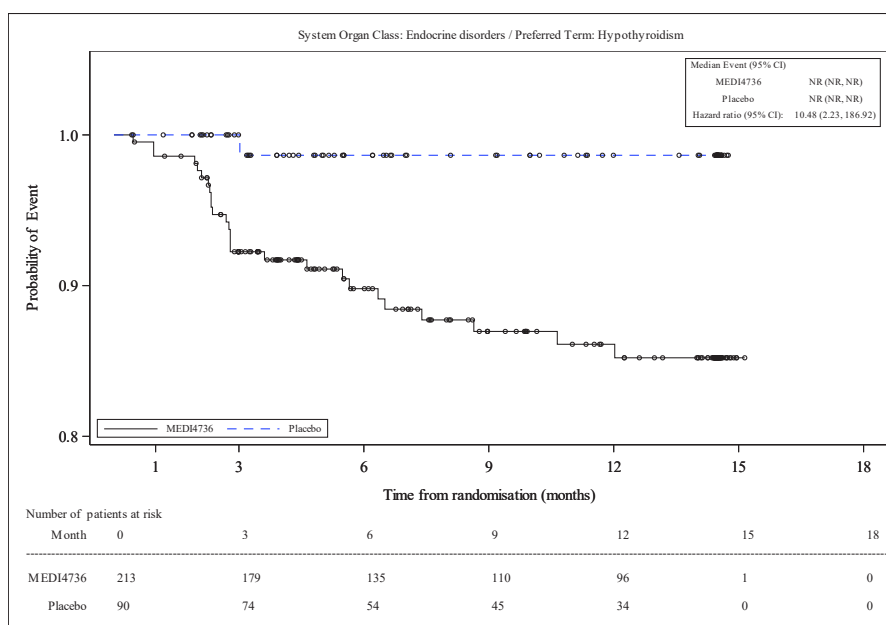
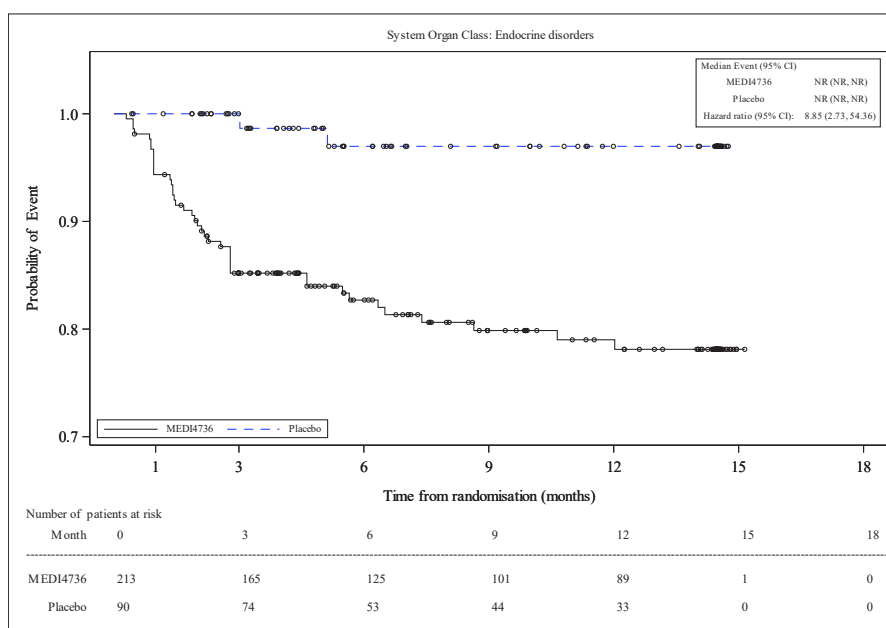


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

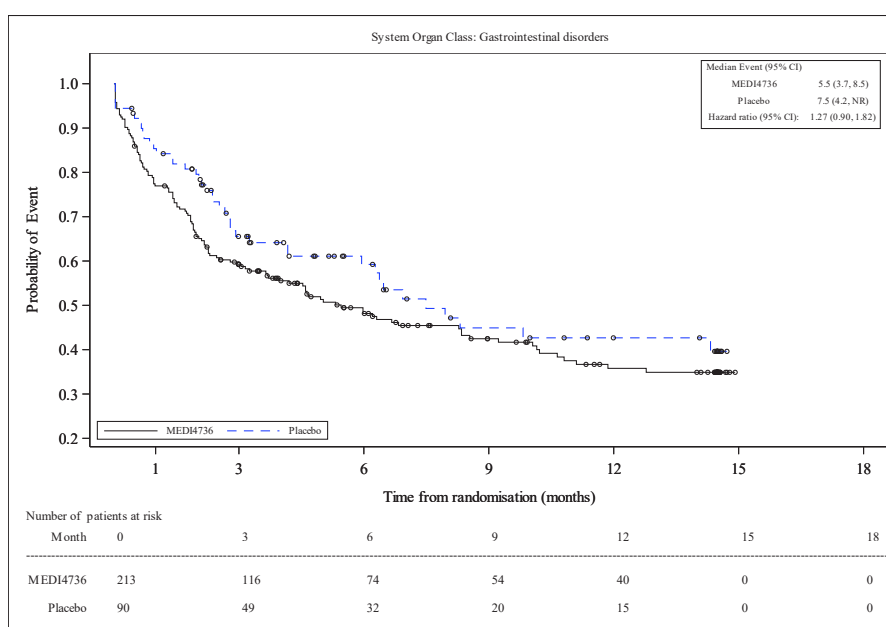
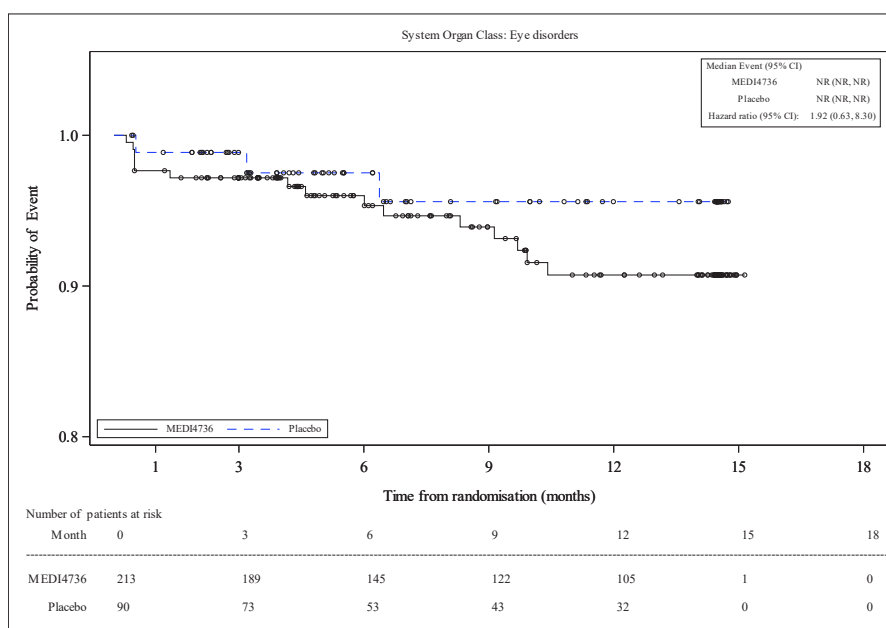


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

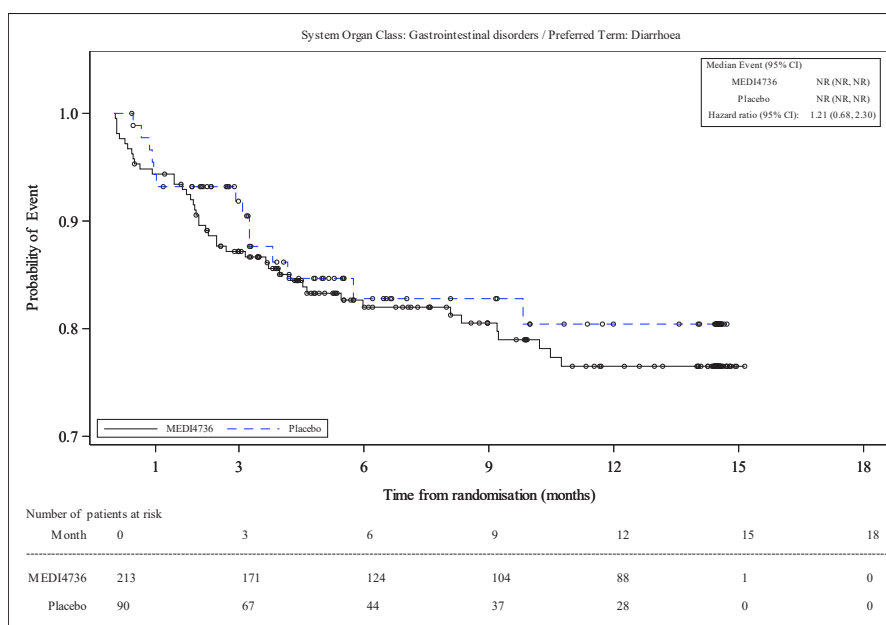
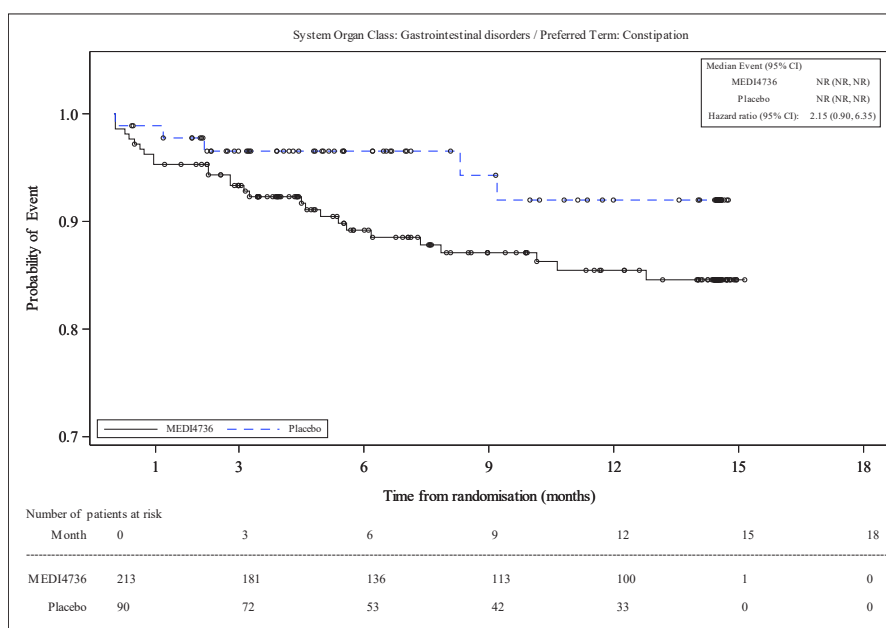


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

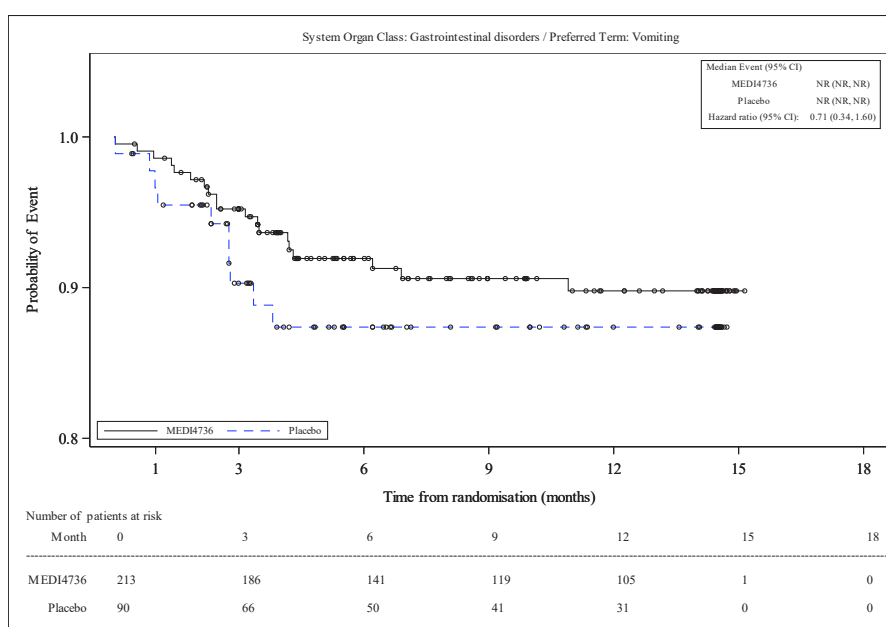
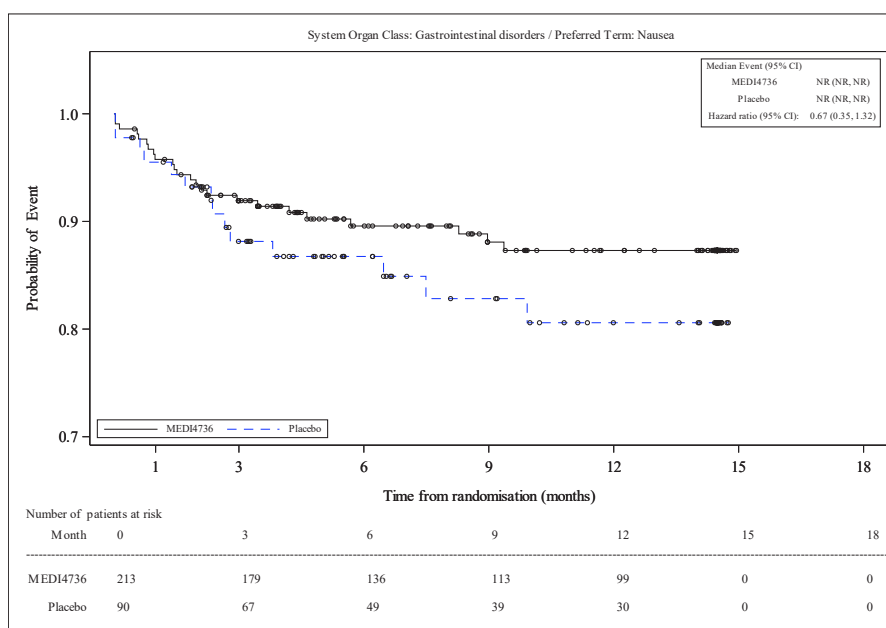


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

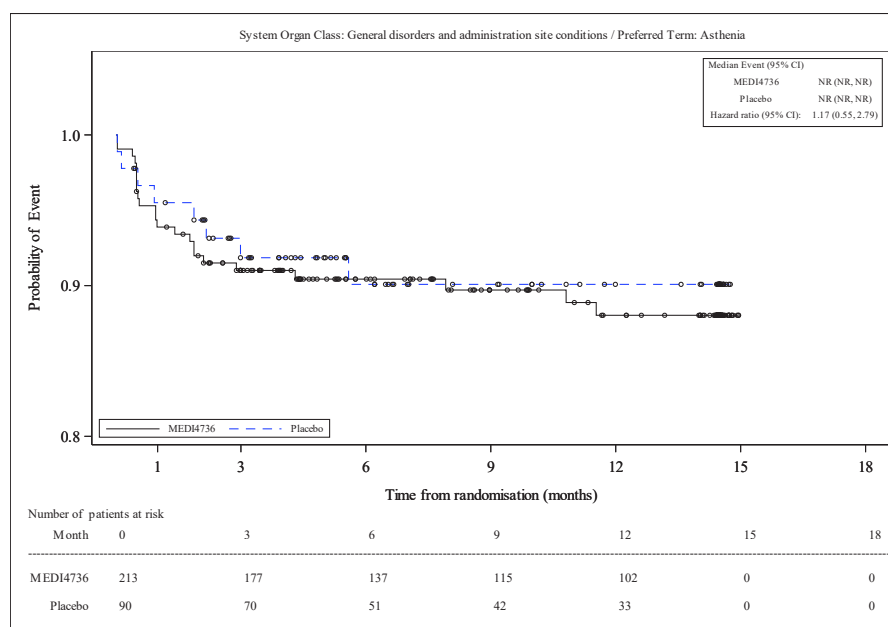
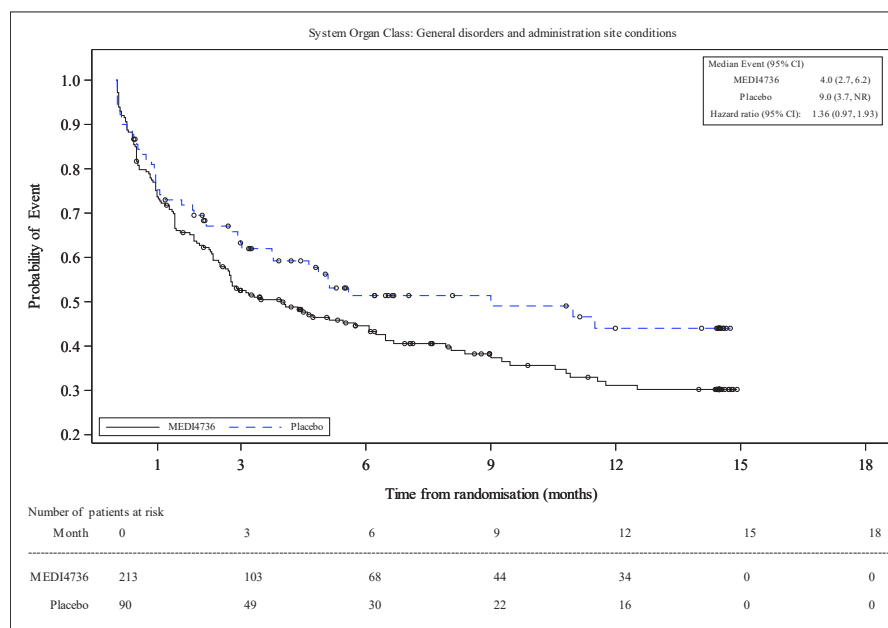


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

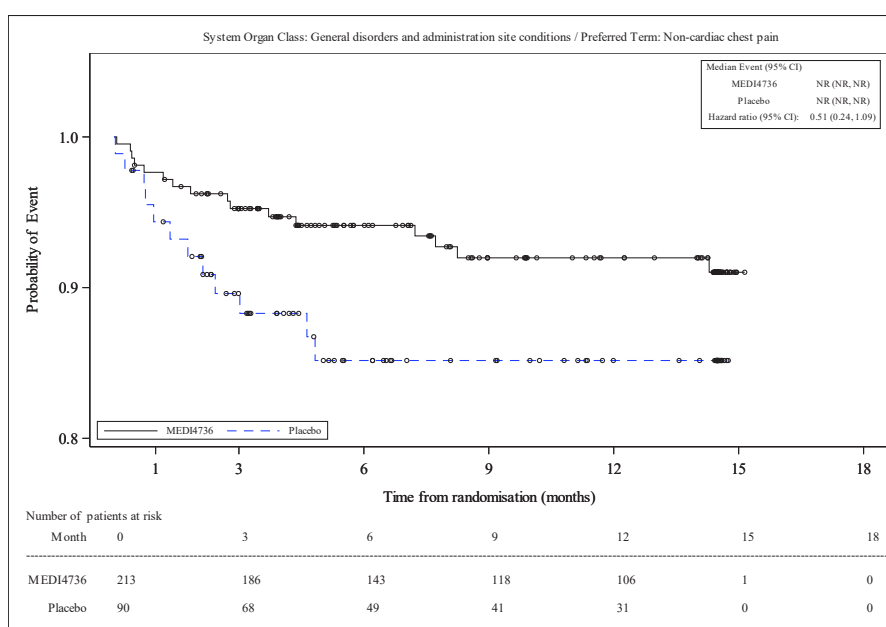
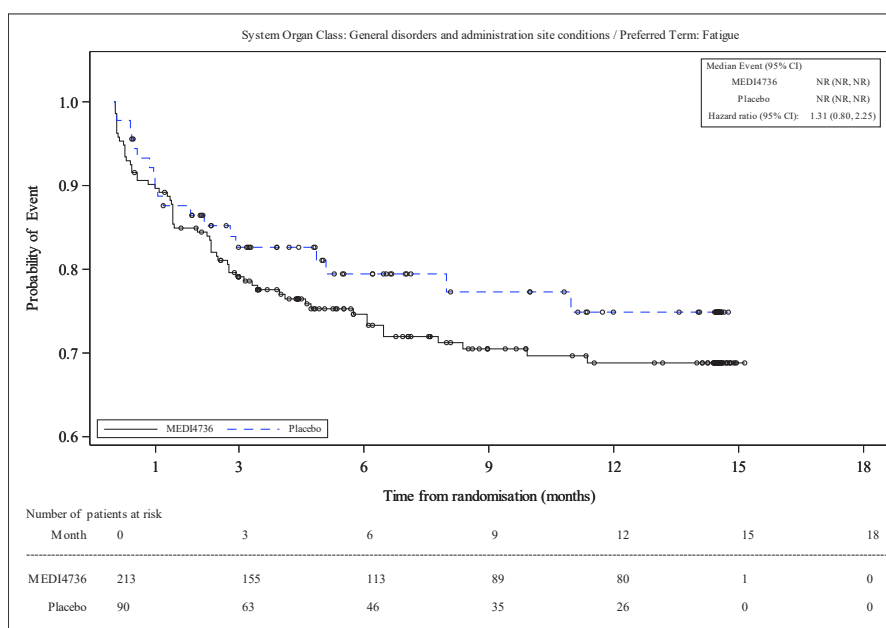


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

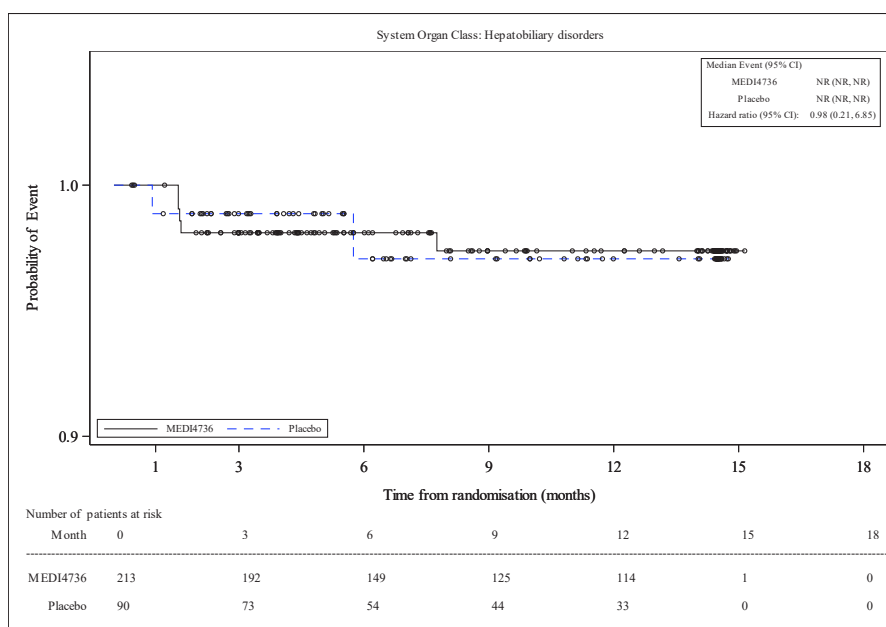
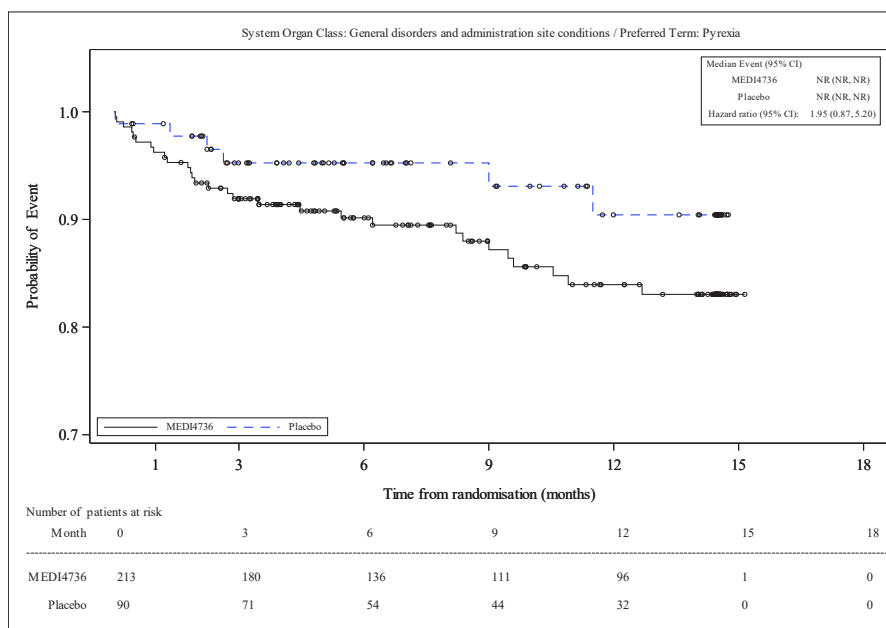


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Immune system disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

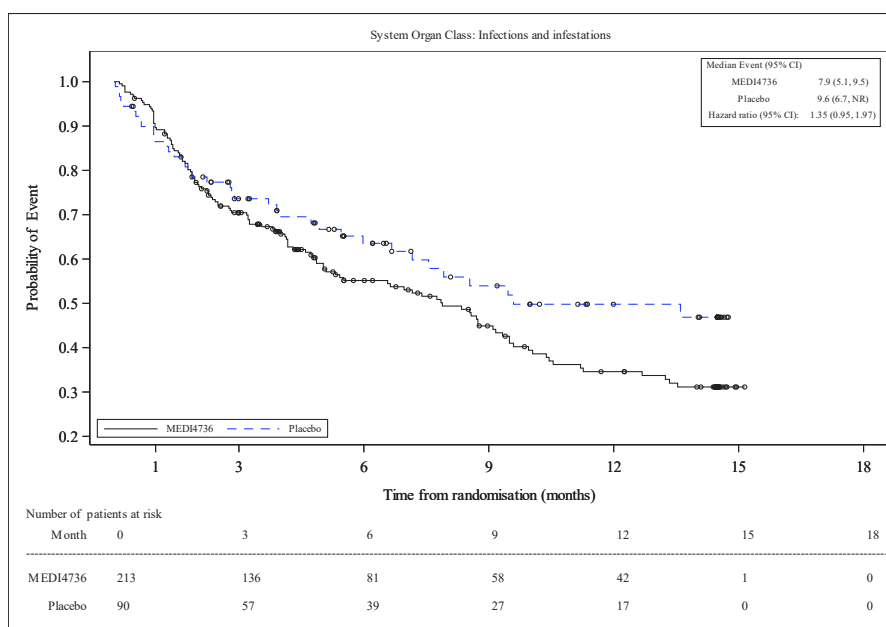


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

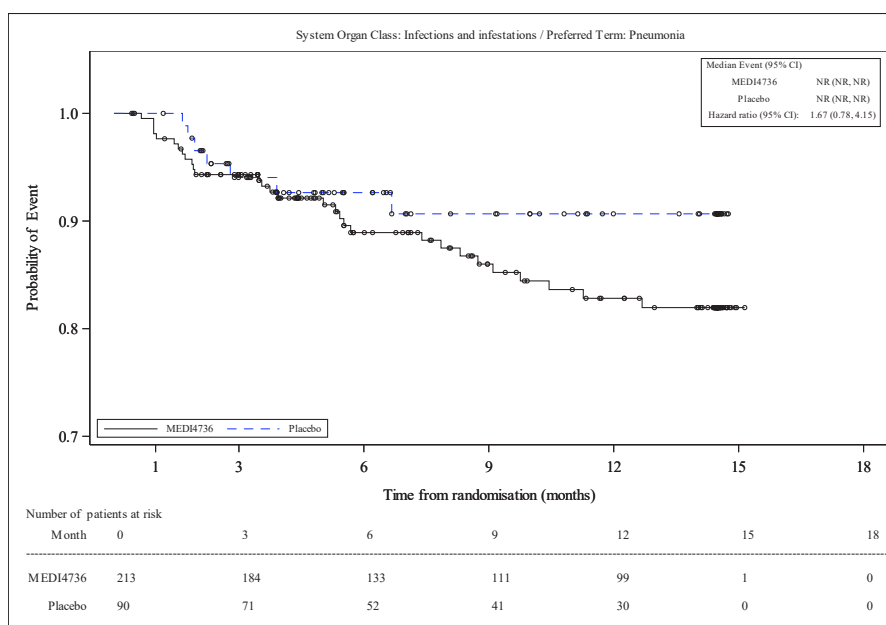
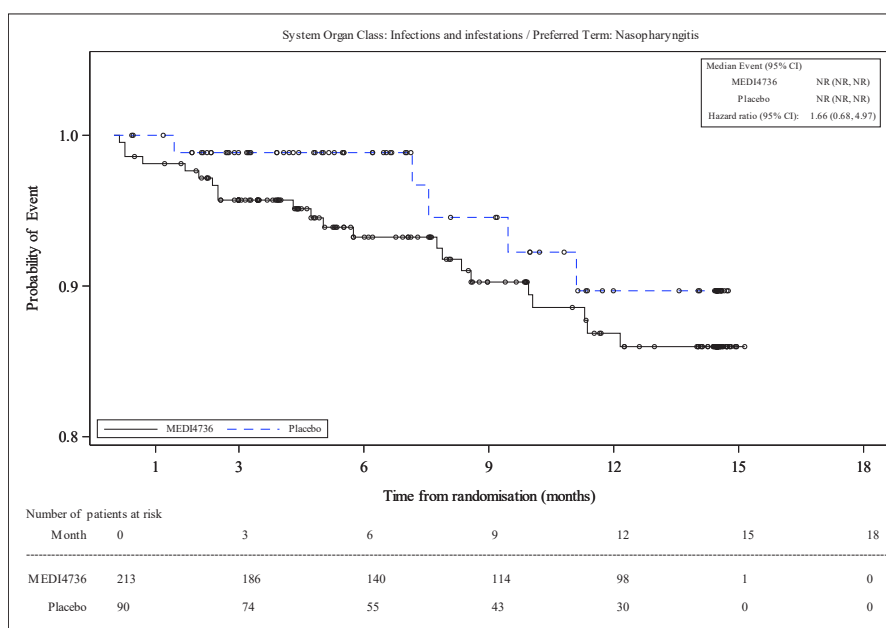


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

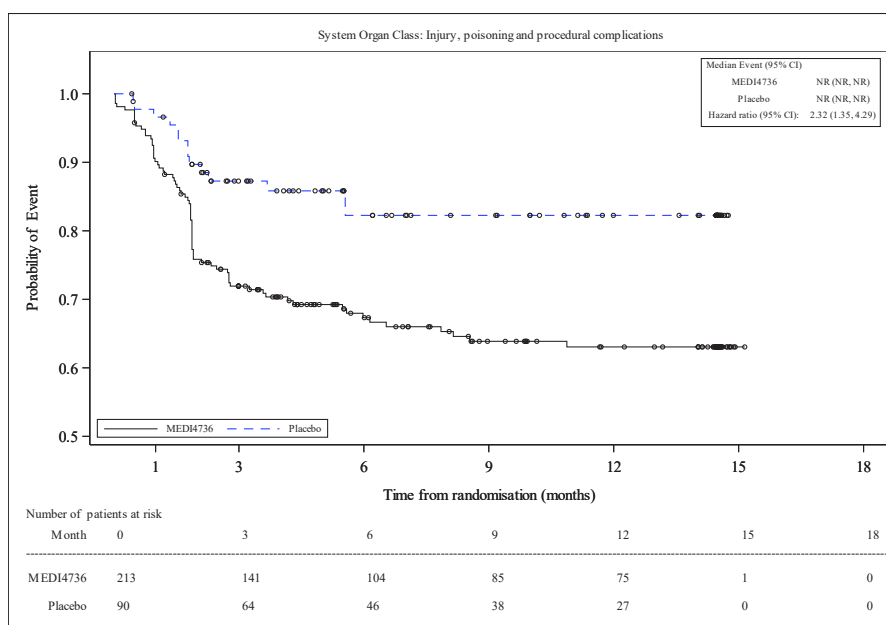
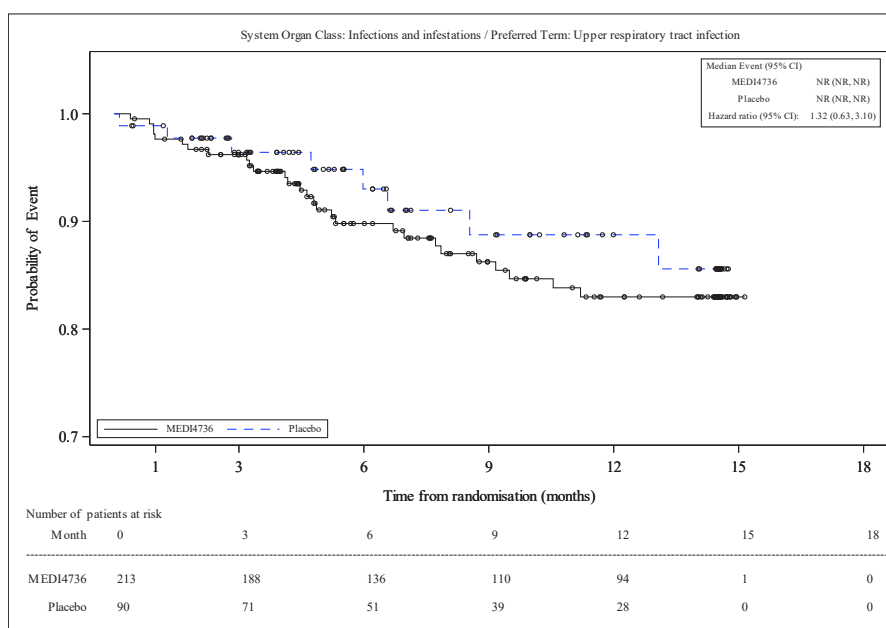


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

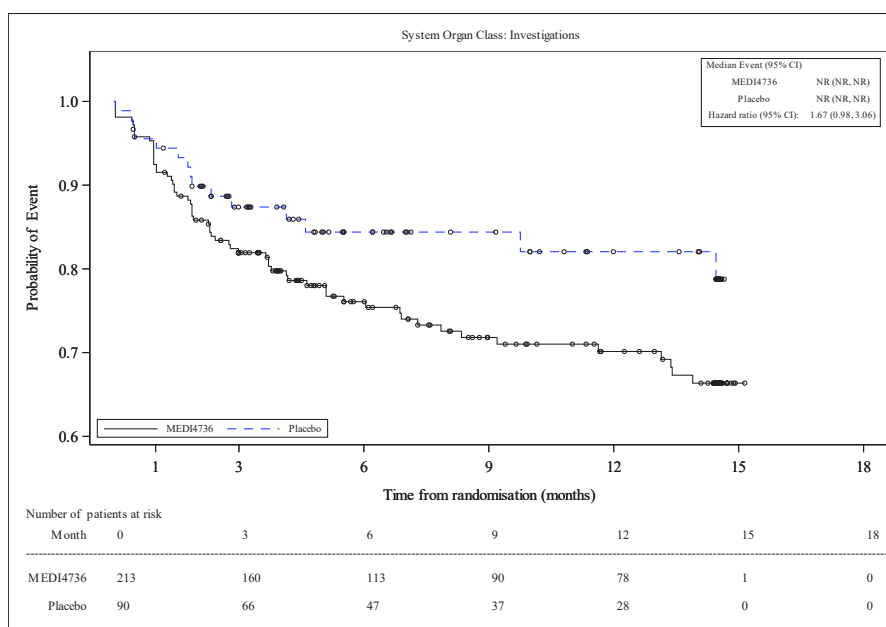
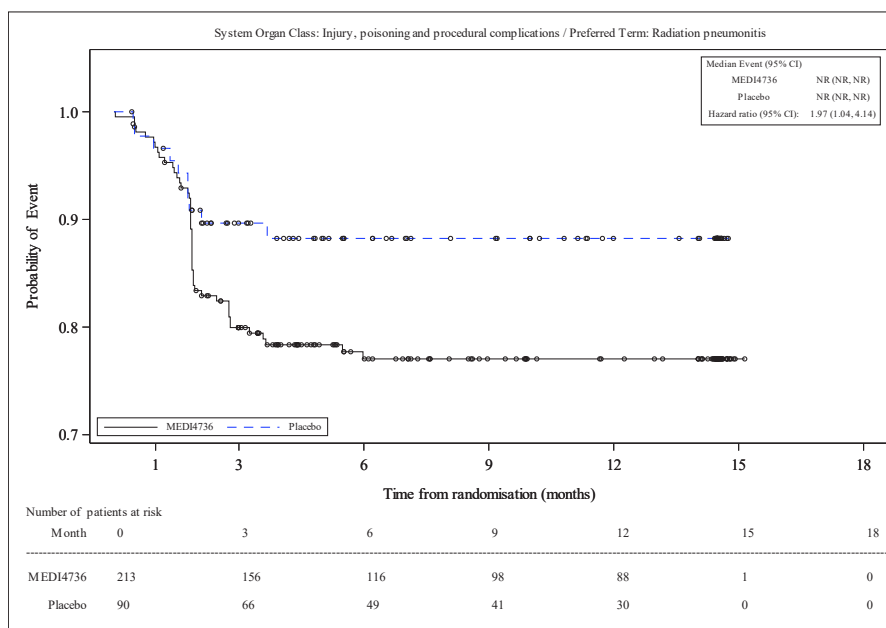


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

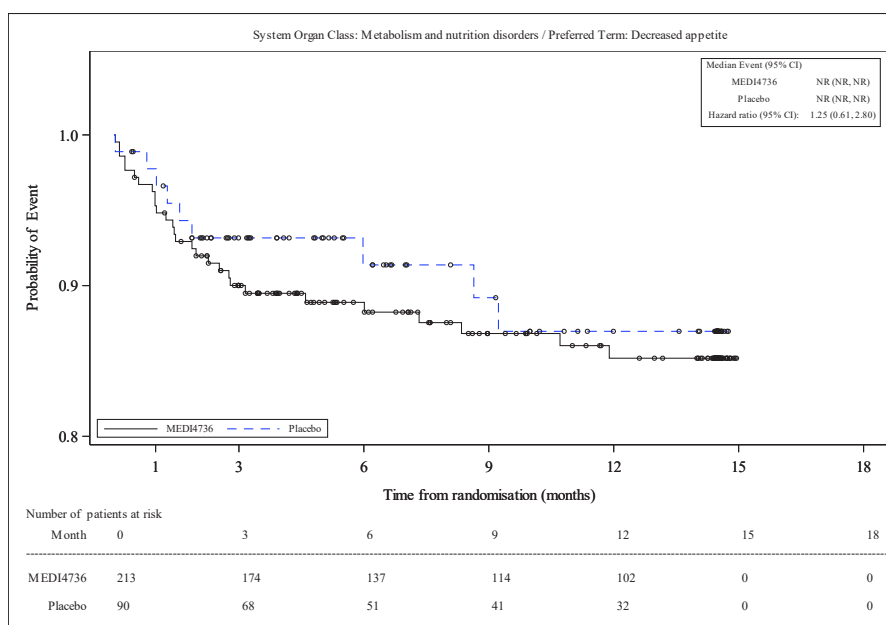
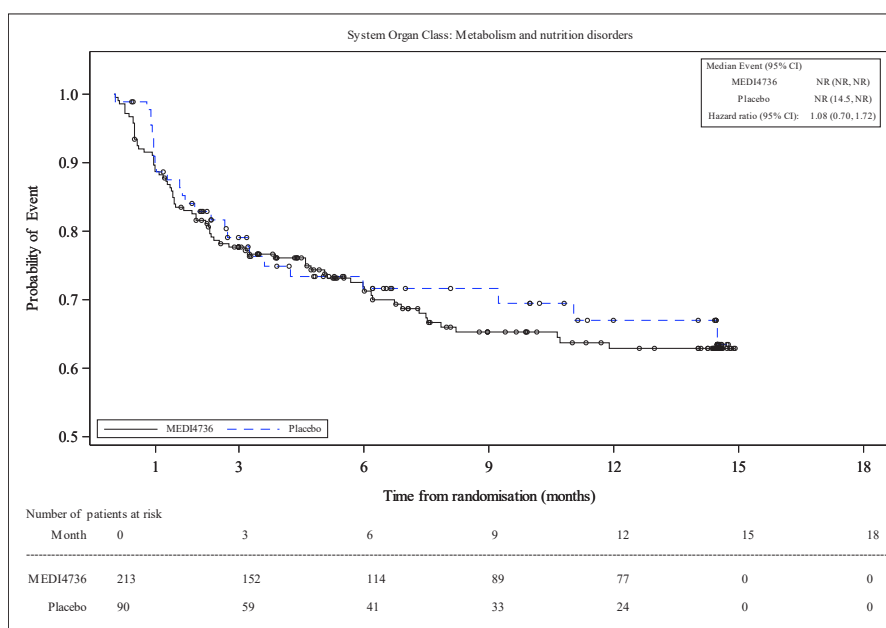


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

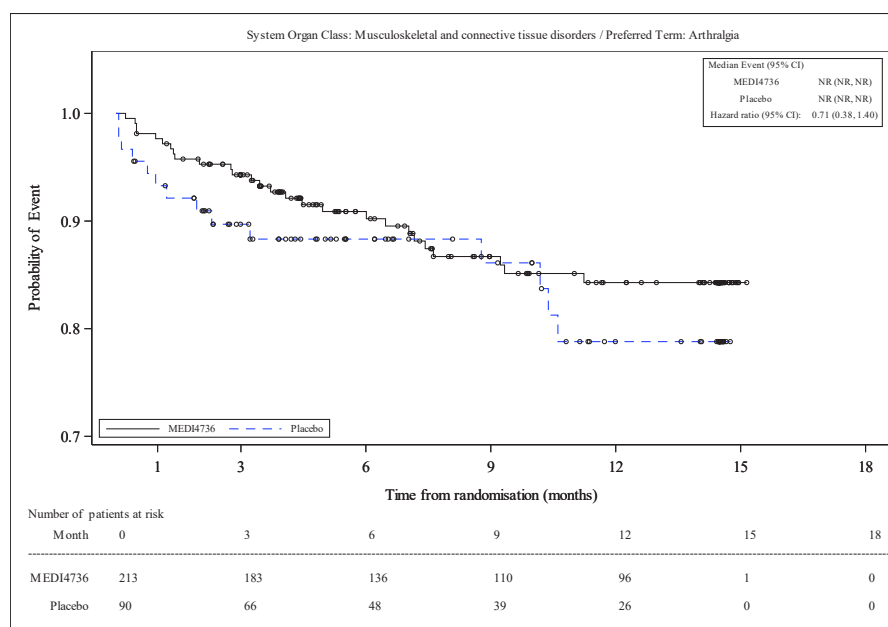
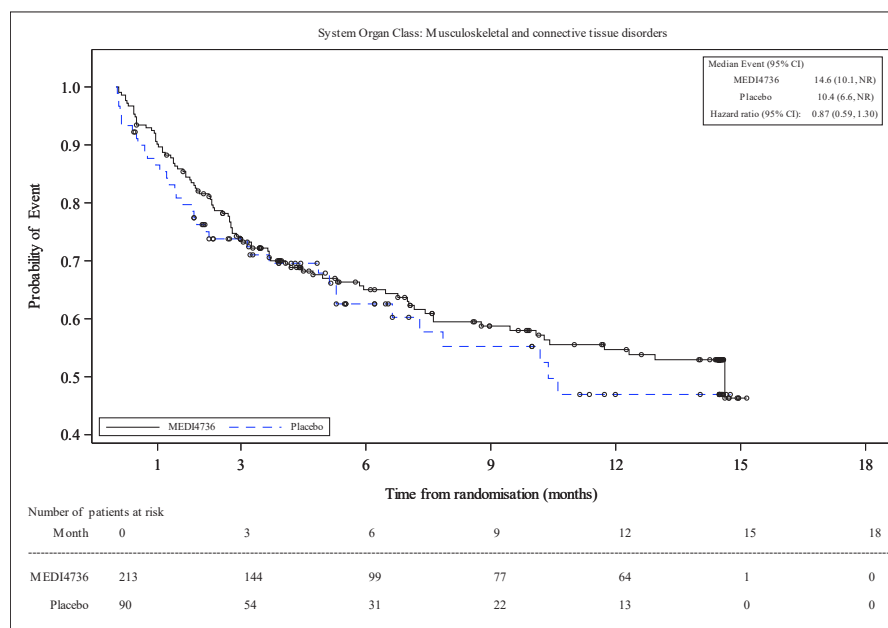


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

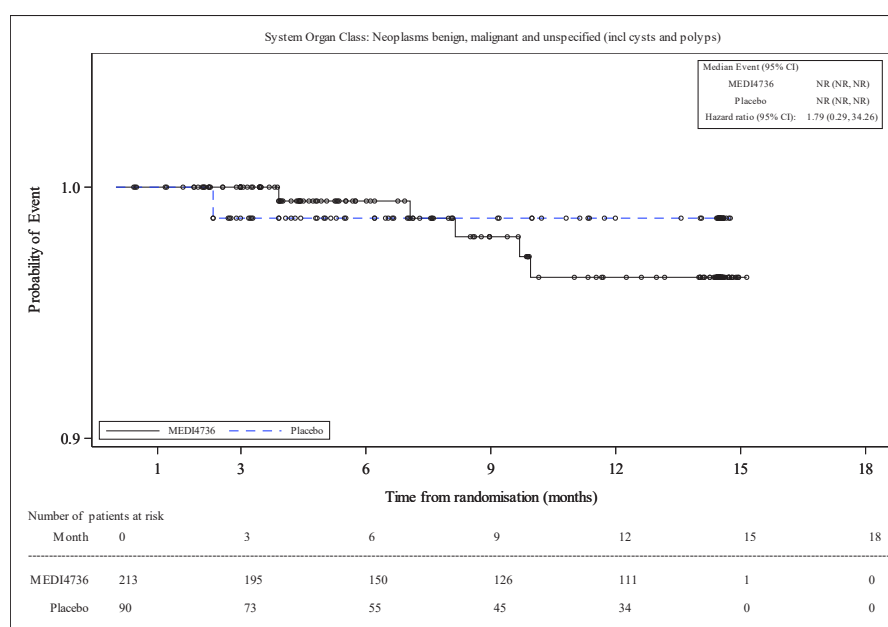
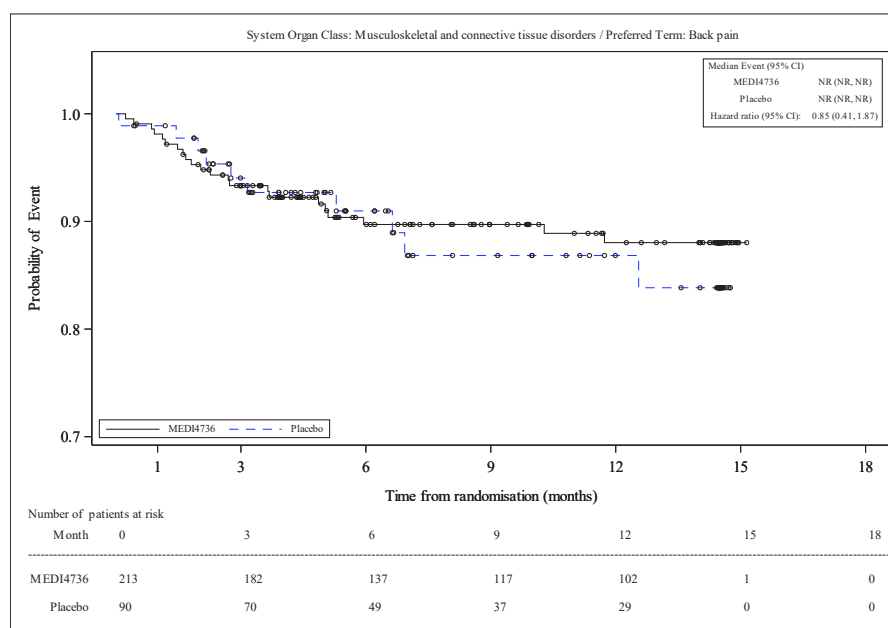


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

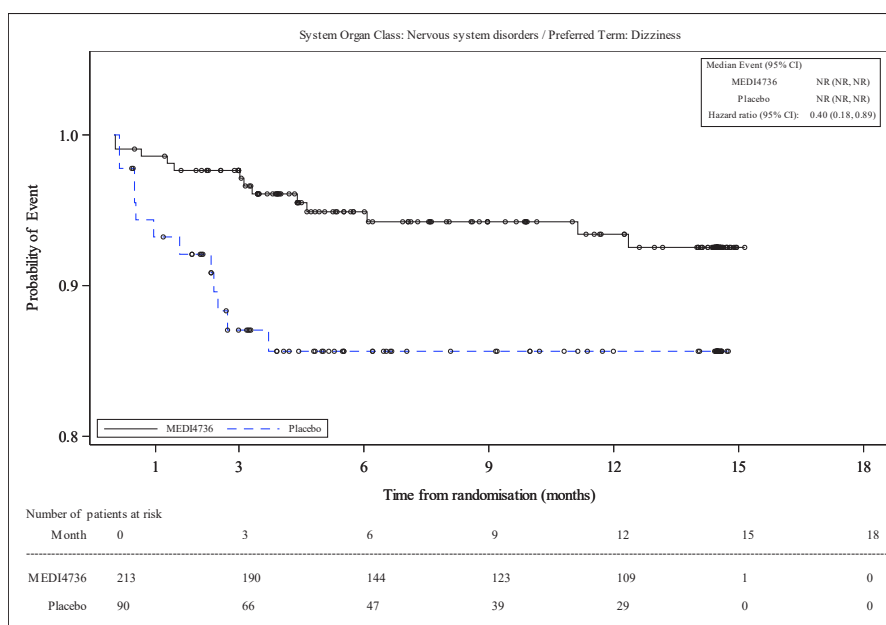
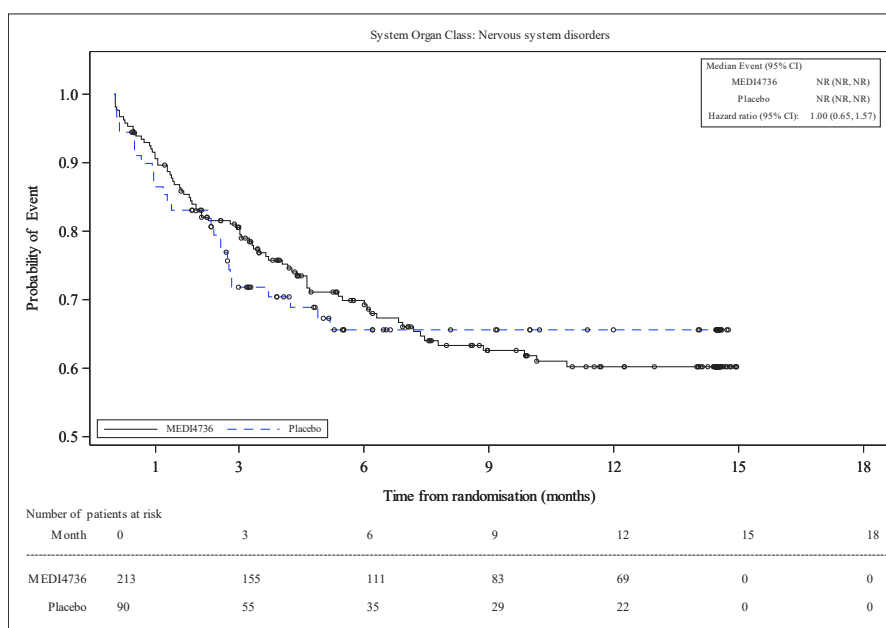


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

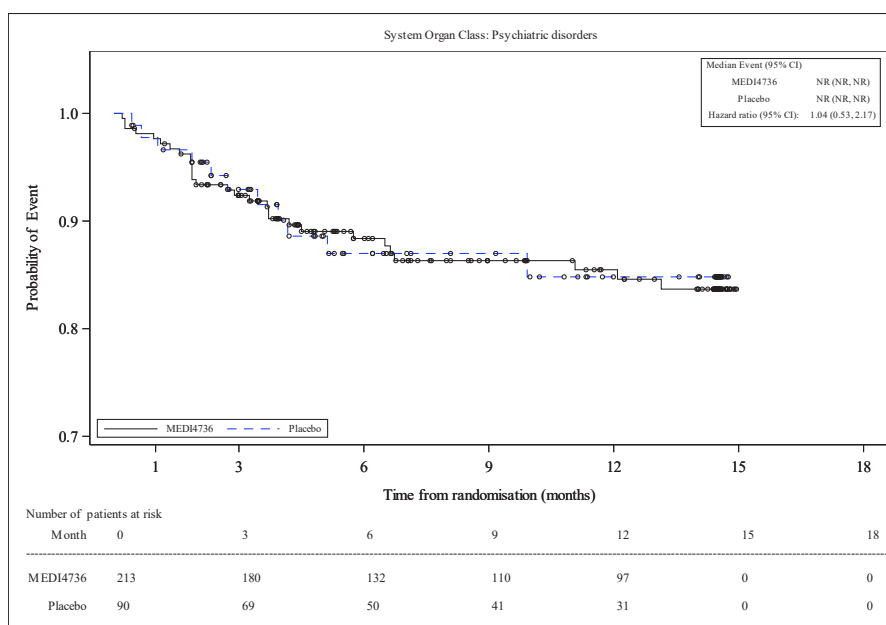
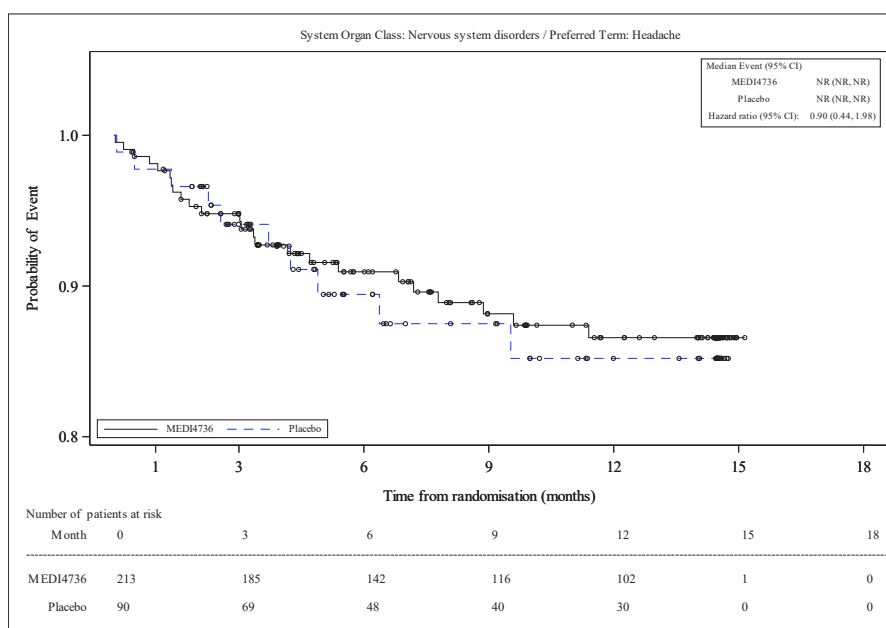


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

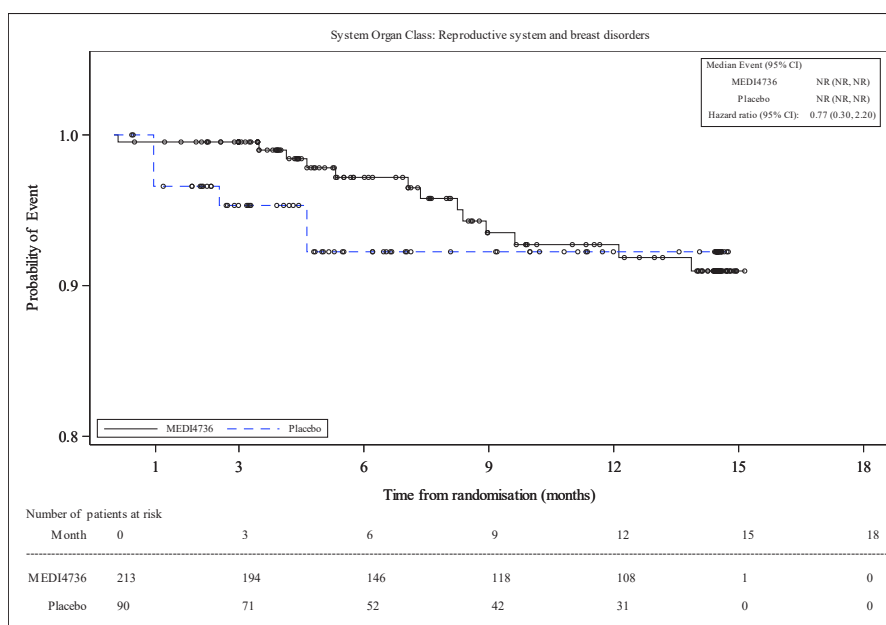
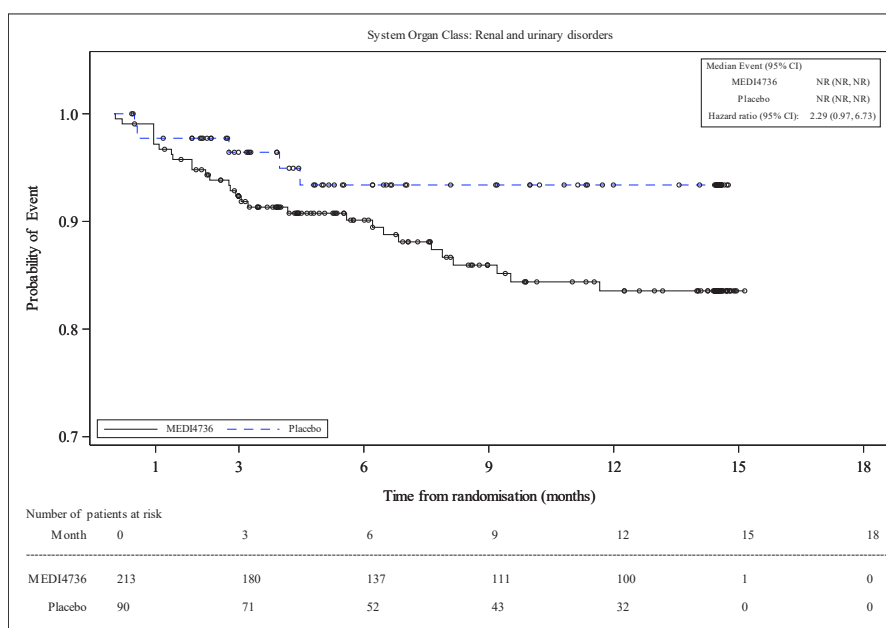


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

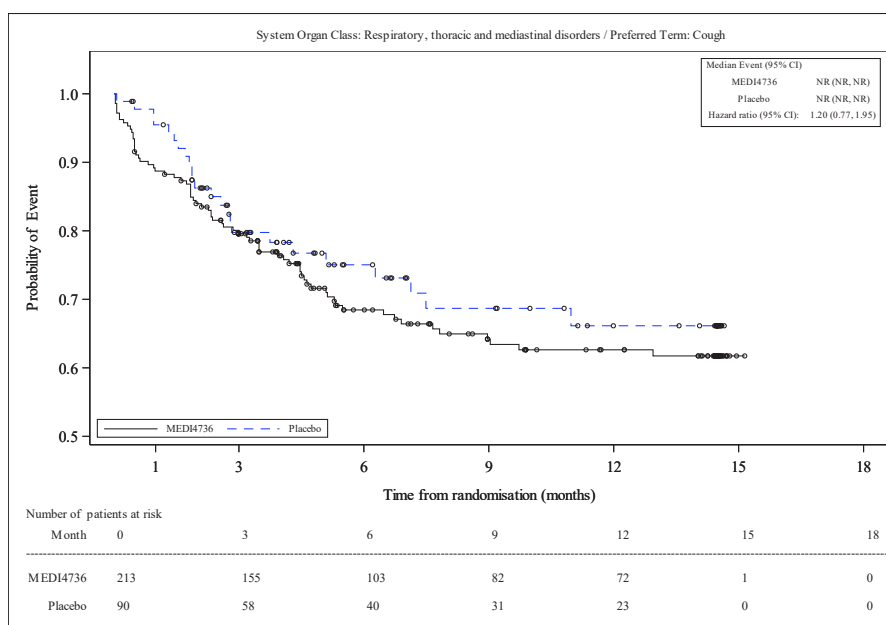
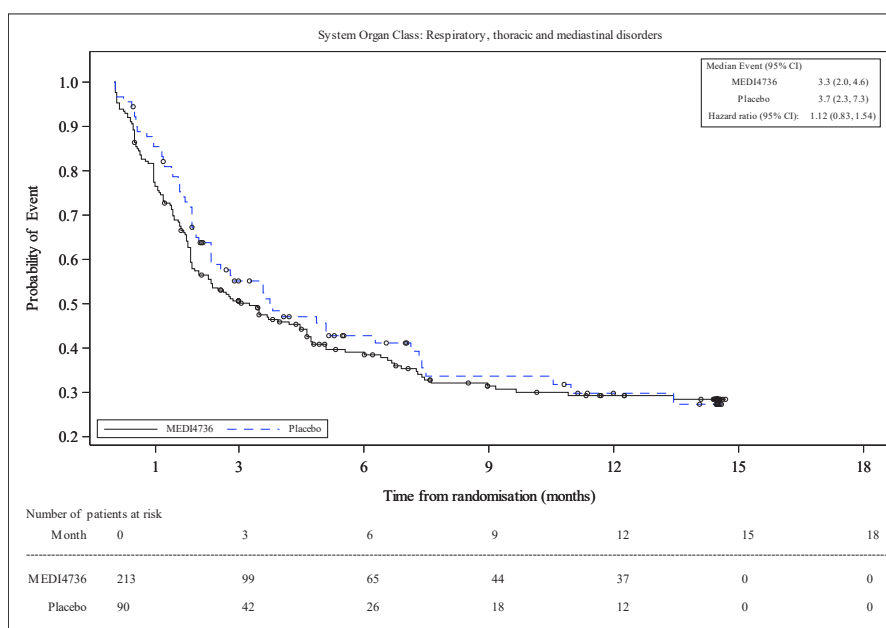


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

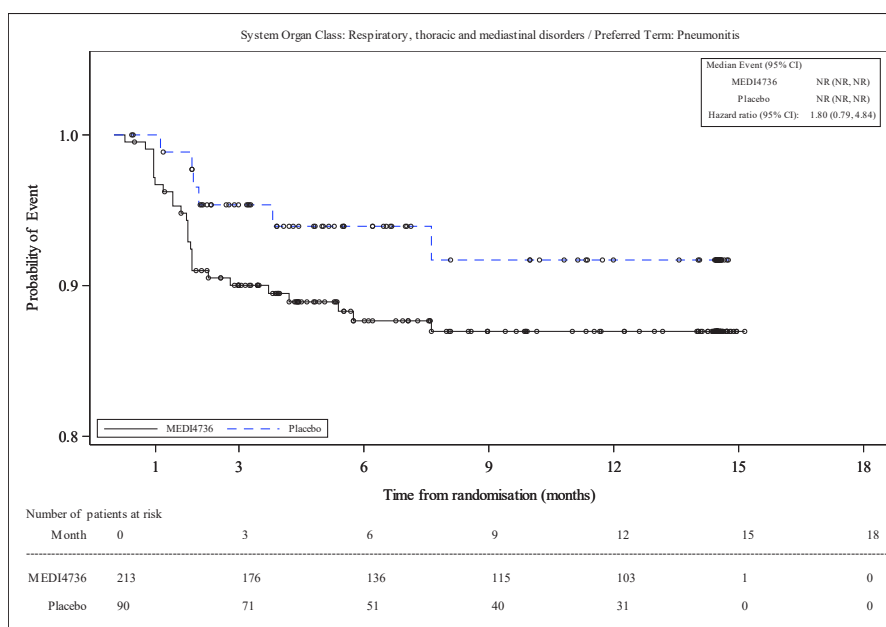
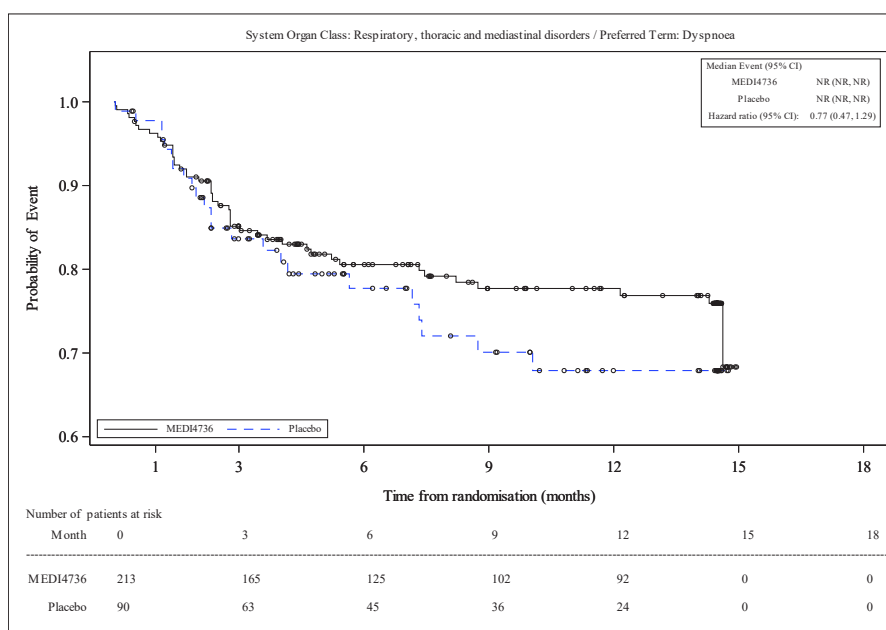


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

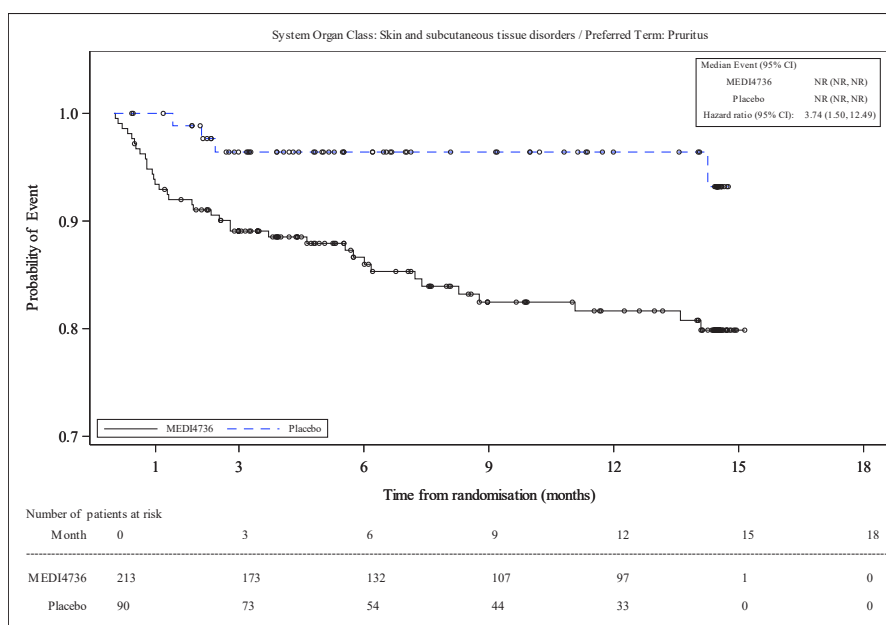
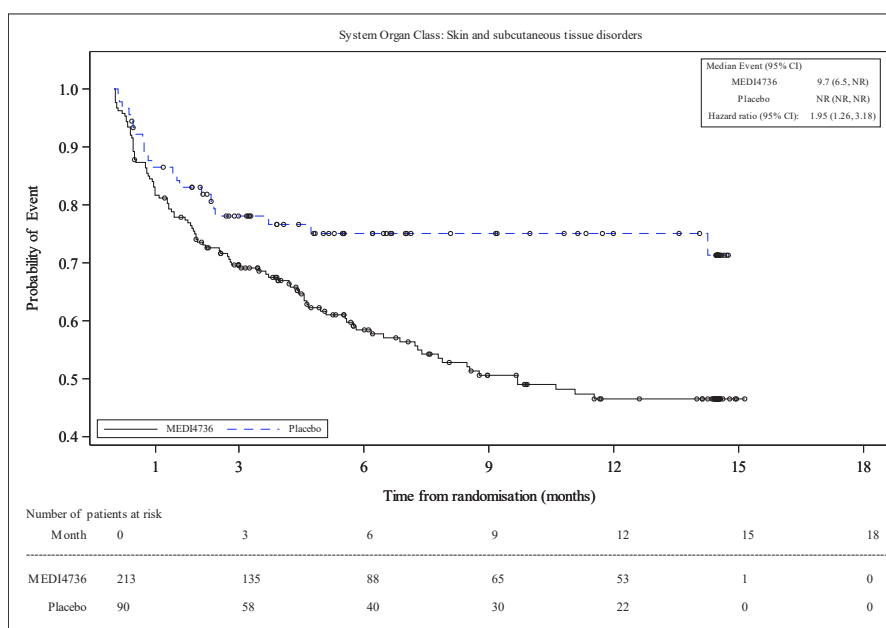
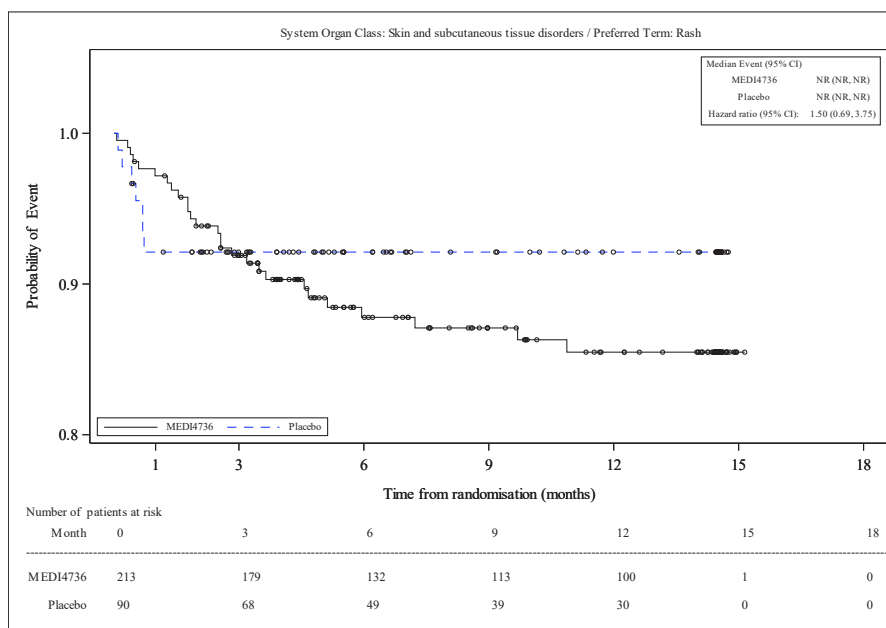


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)



System Organ Class: Social circumstances
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

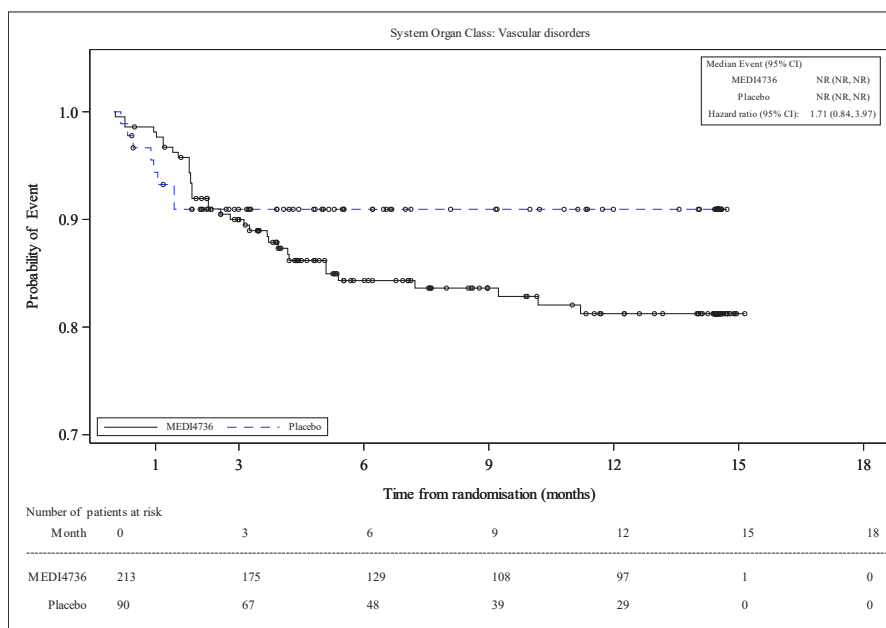


Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >10% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Anhang 4-G9: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

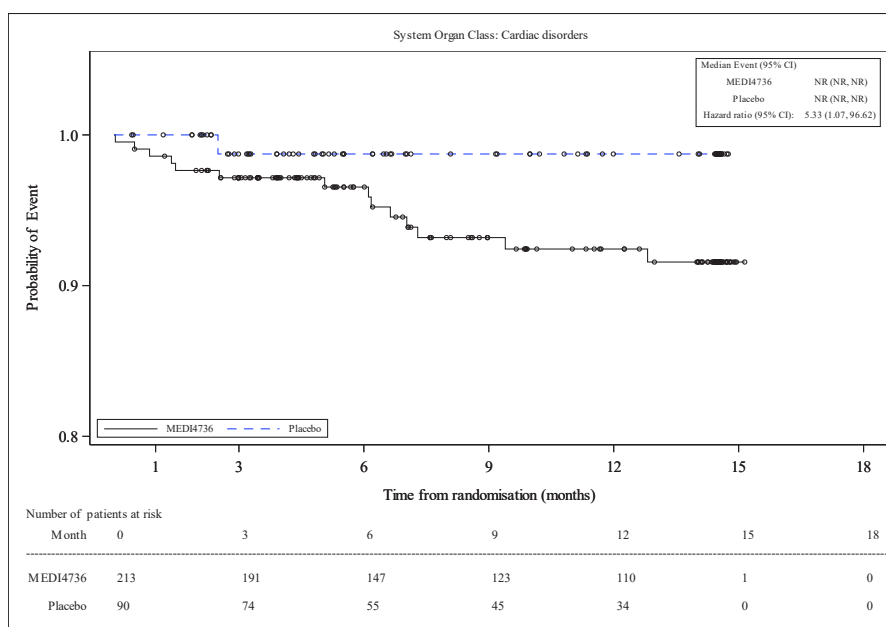


Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme

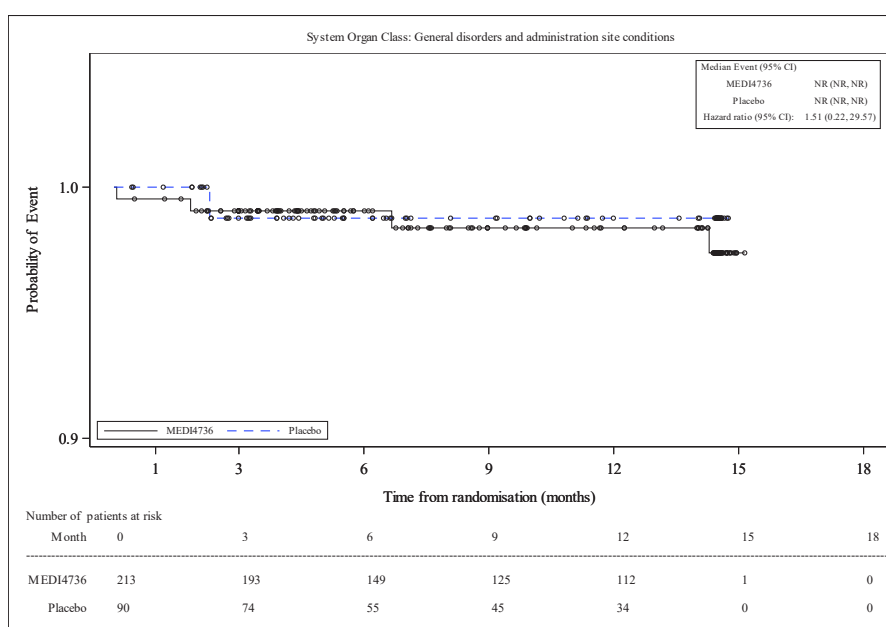
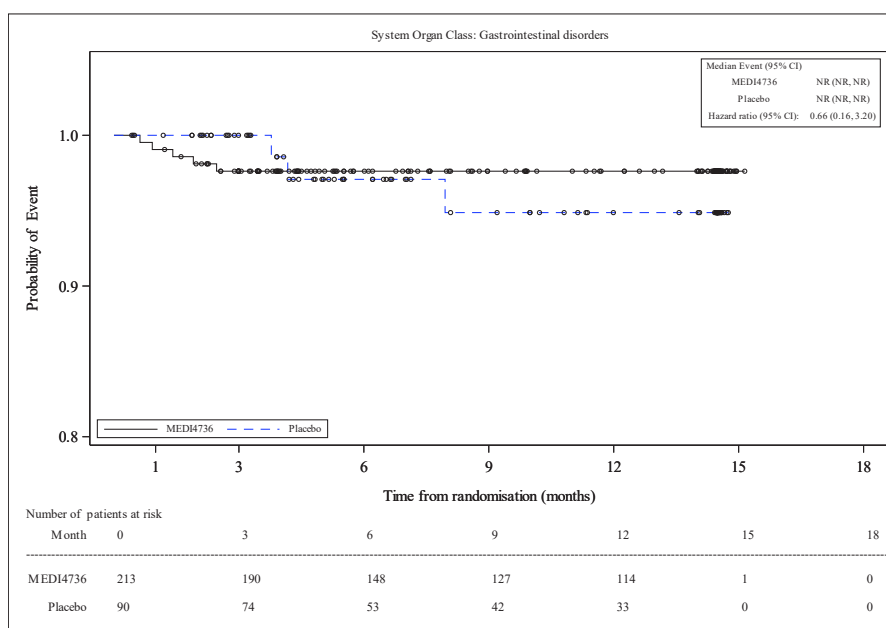


Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
(Fortsetzung)

System Organ Class: Hepatobiliary disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Immune system disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
(Fortsetzung)

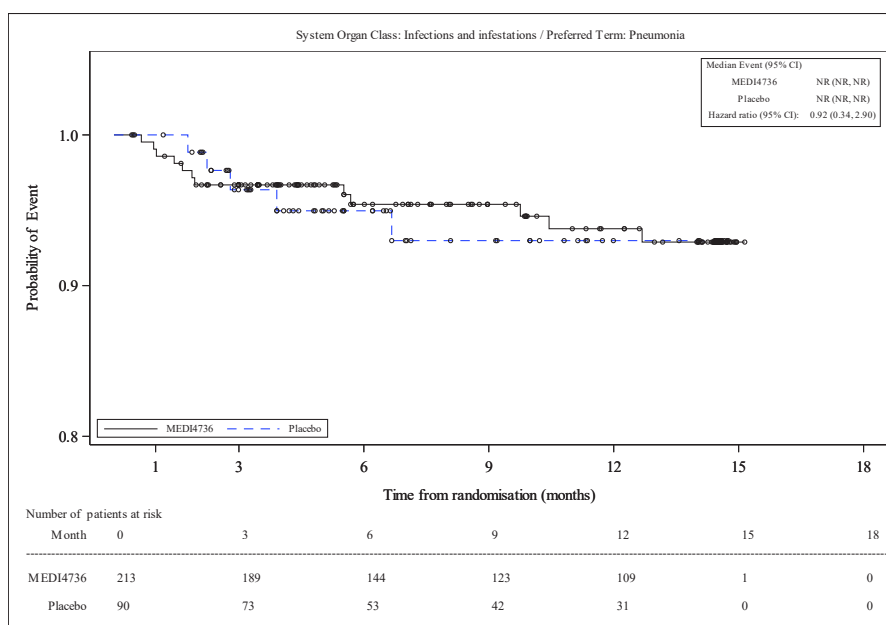
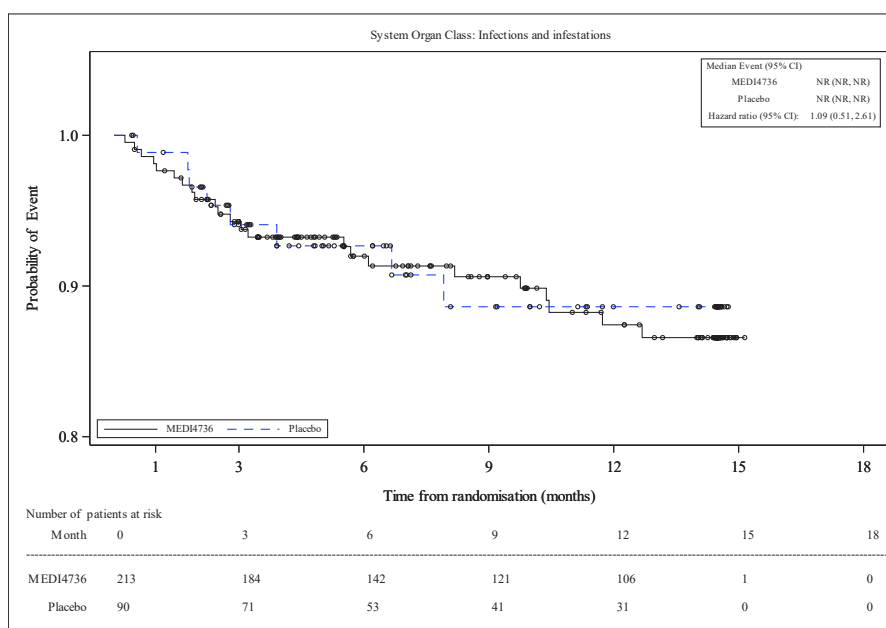
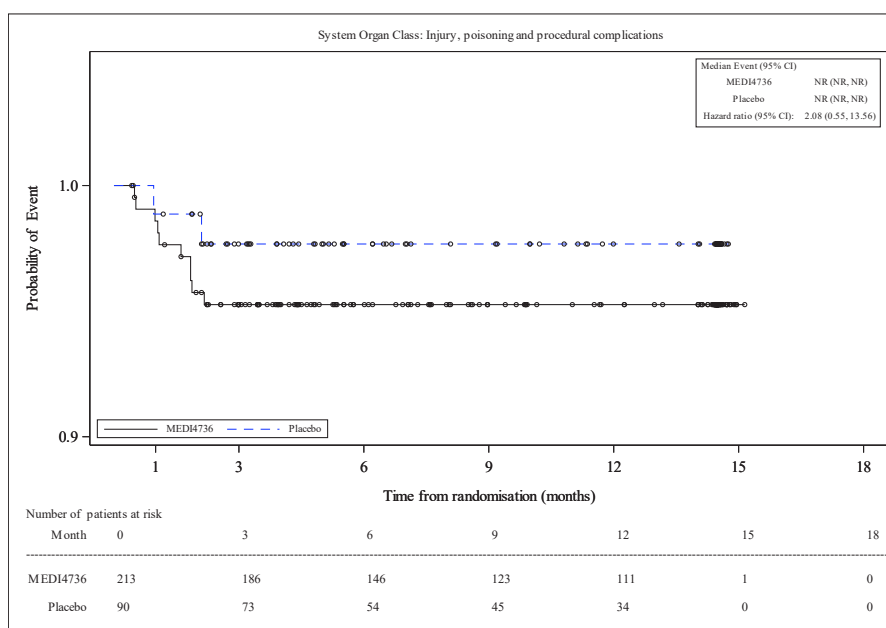


Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
 (Fortsetzung)



System Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
(Fortsetzung)

System Organ Class: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

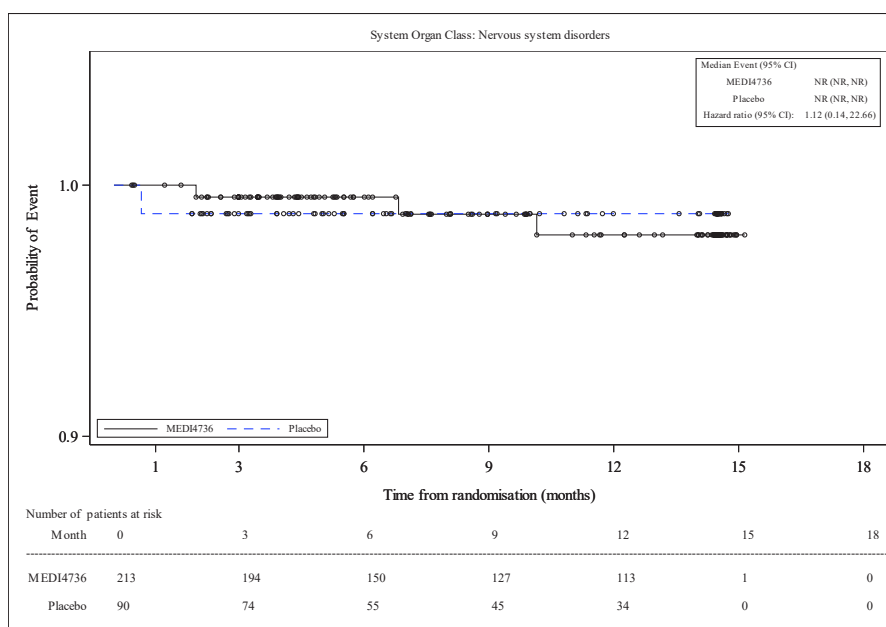
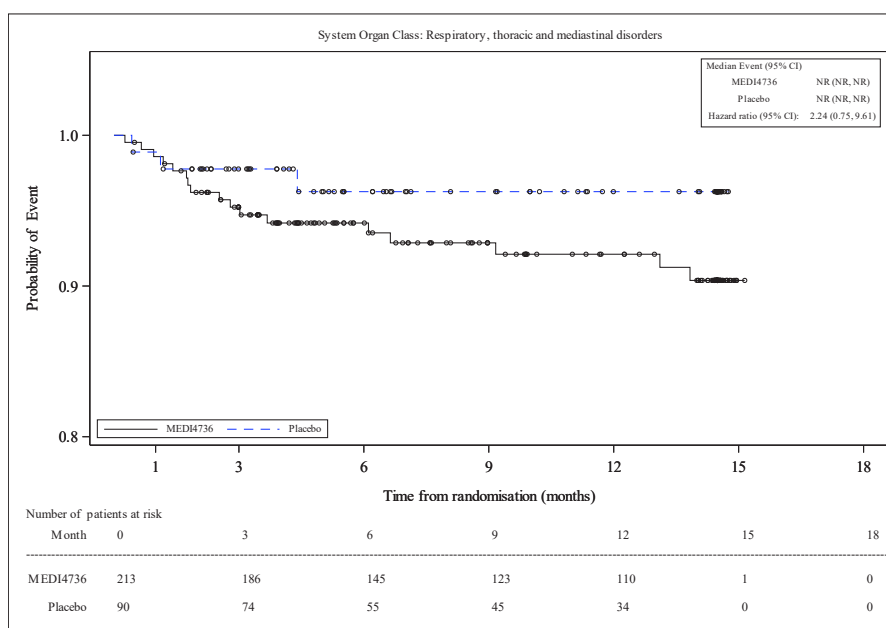


Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
 (Fortsetzung)

System Organ Class: Psychiatric disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Renal and urinary disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
(Fortsetzung)



System Organ Class: Vascular disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme
 (Fortsetzung)

Anhang 4-G10: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme

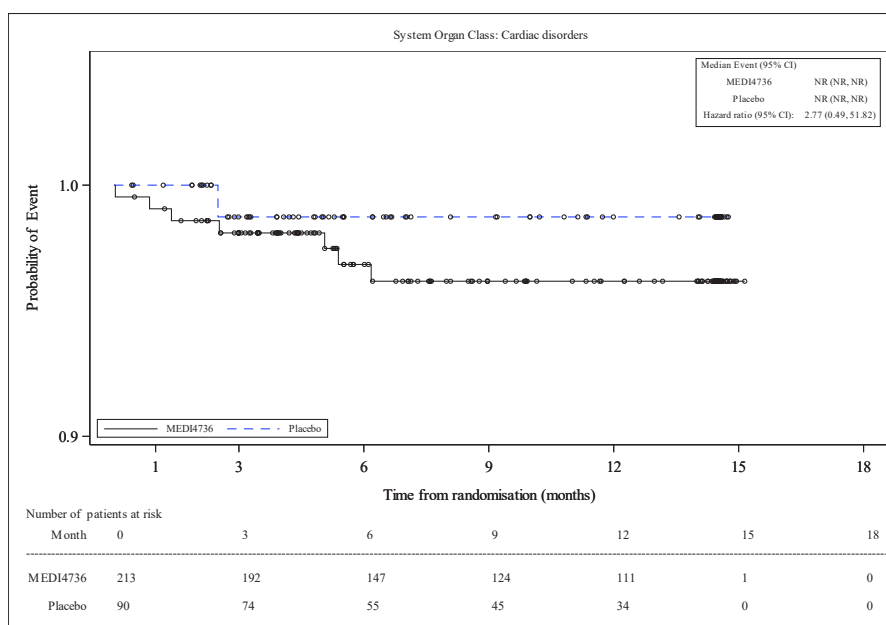
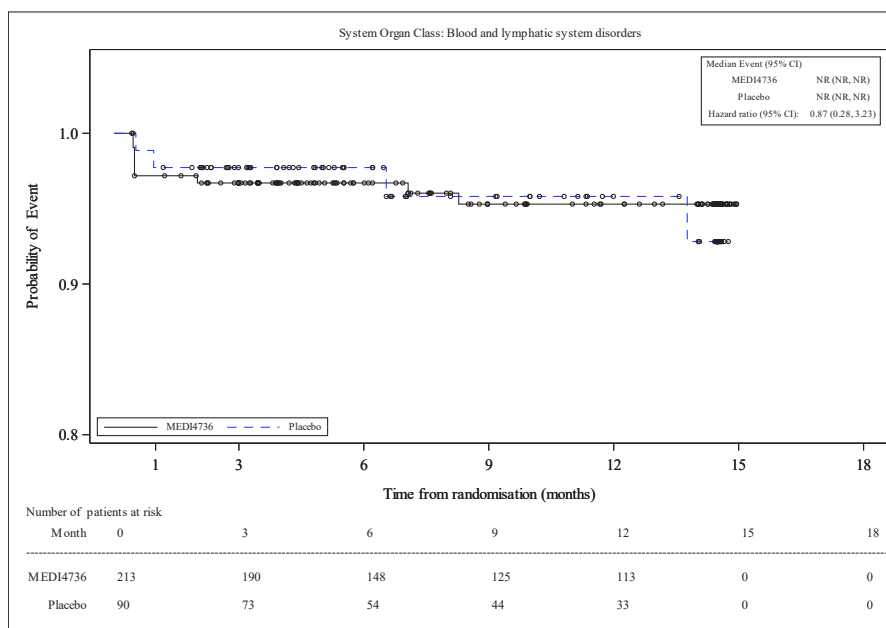


Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: Congenital, familial and genetic disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Endocrine disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

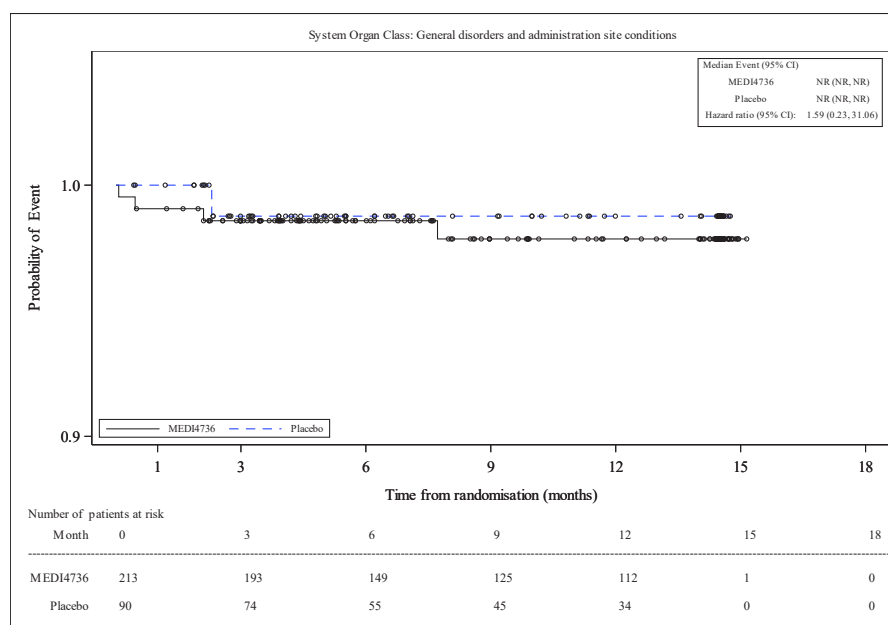
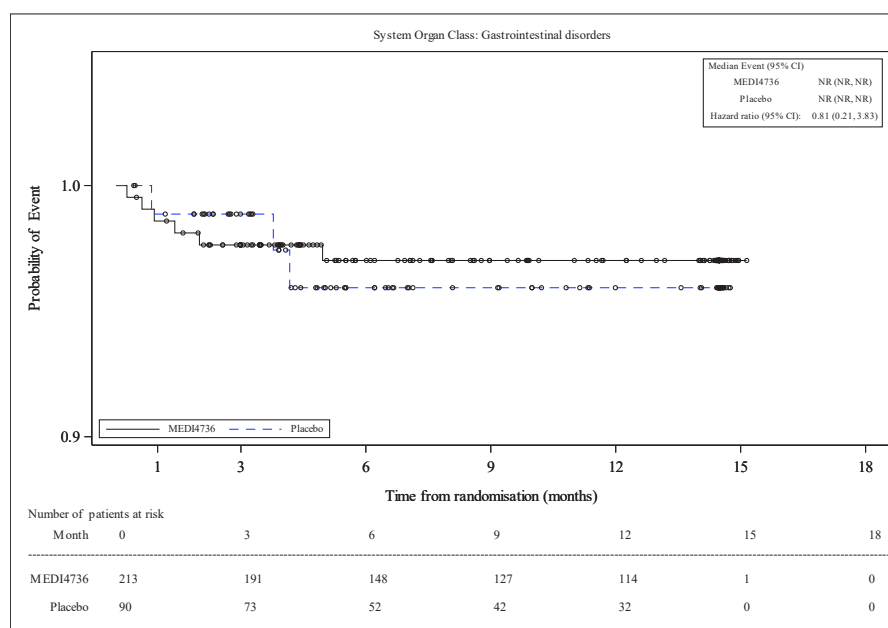


Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Hepatobiliary disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Immune system disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

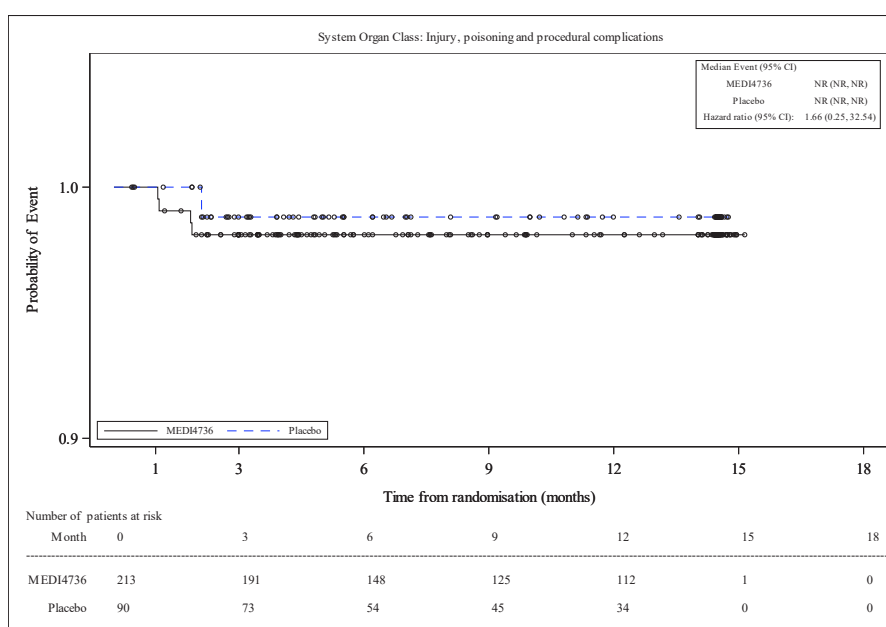
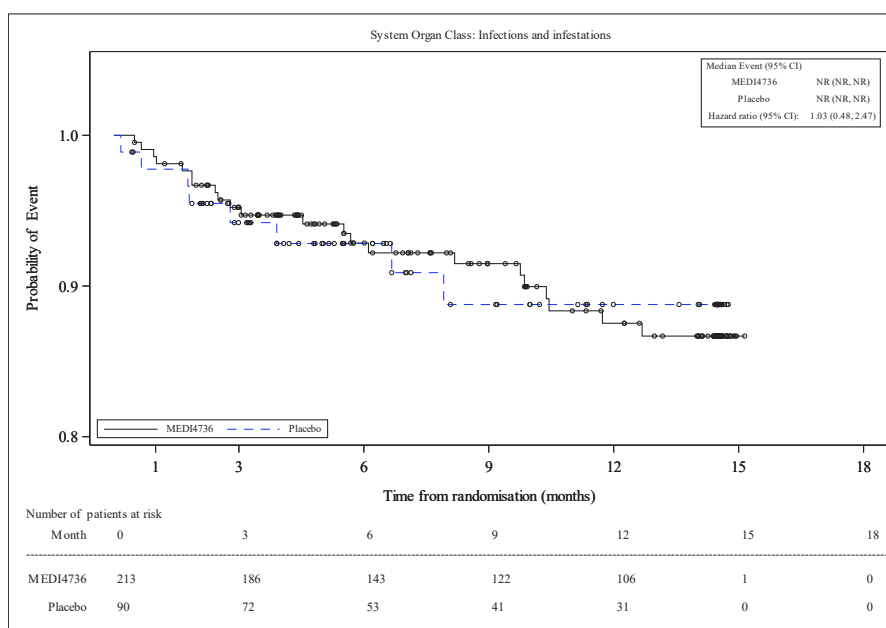


Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

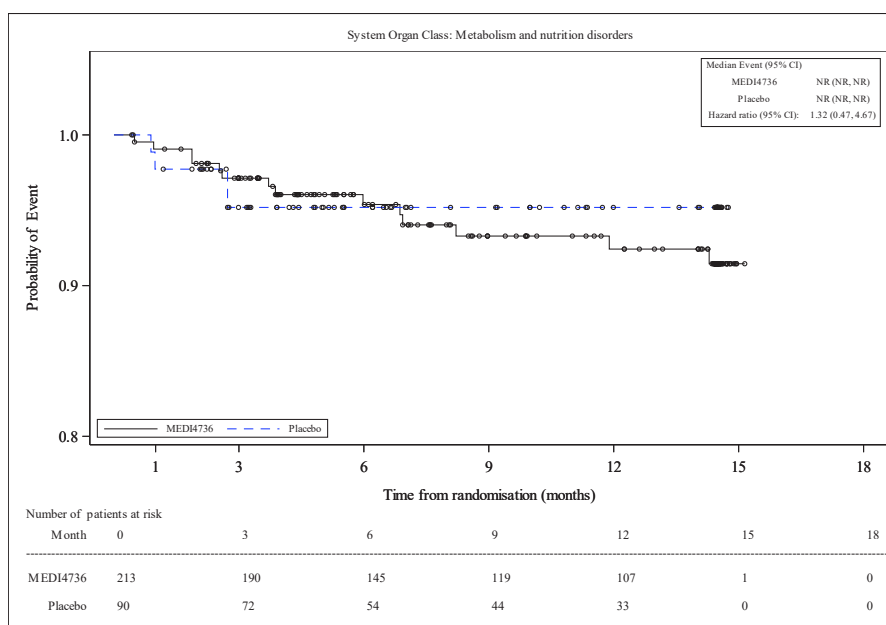
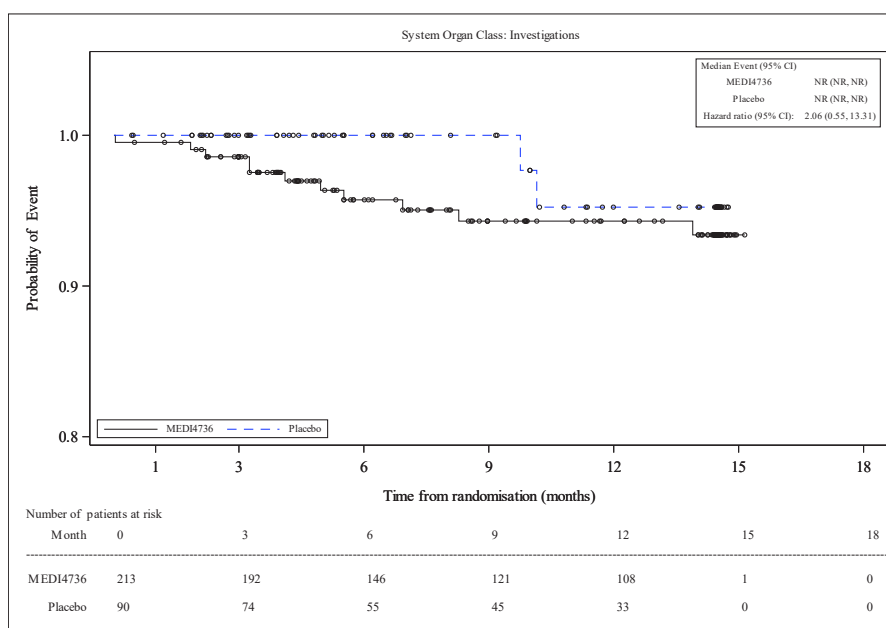


Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

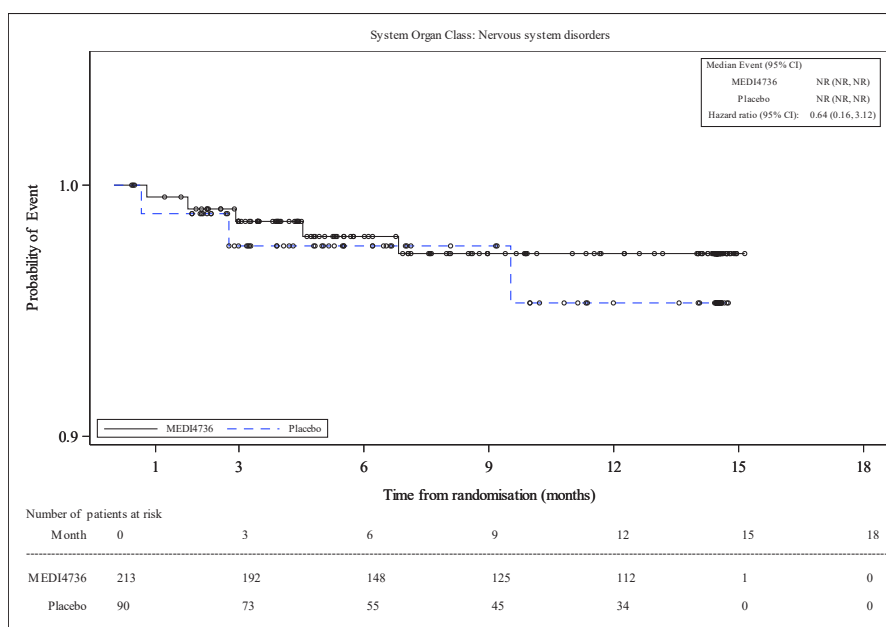
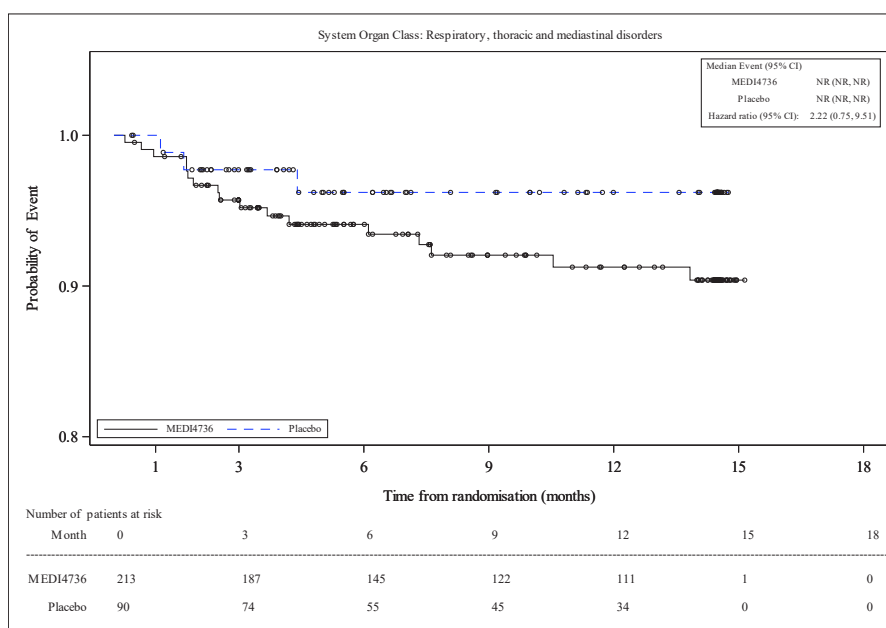


Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Psychiatric disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Renal and urinary disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)



System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Vascular disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >5% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Anhang 4-G11: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $>1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: Cardiac disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Gastrointestinal disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: Gastrointestinal disorders / Preferred Term: Intestinal obstruction
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

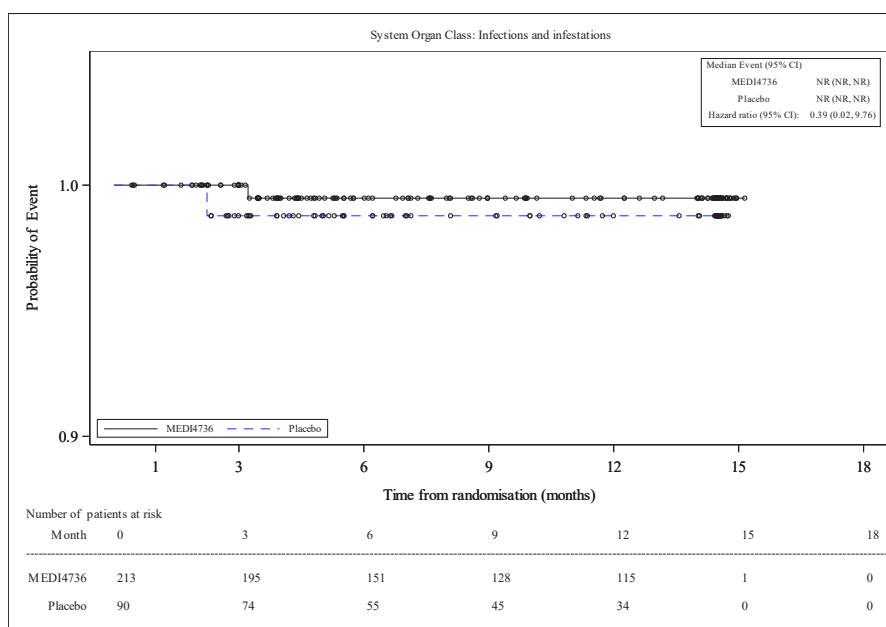


Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Infections and infestations / Preferred Term: Pneumonia
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

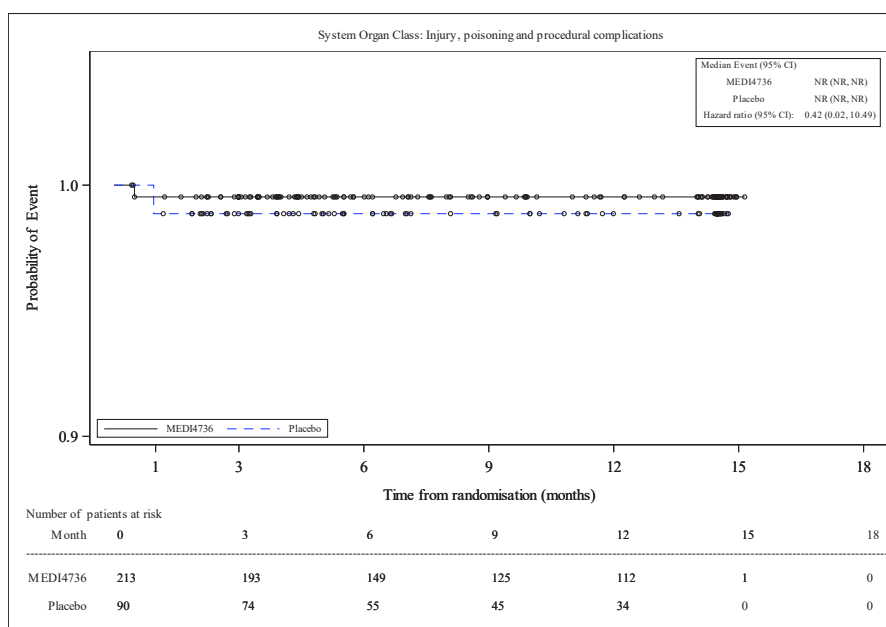


Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

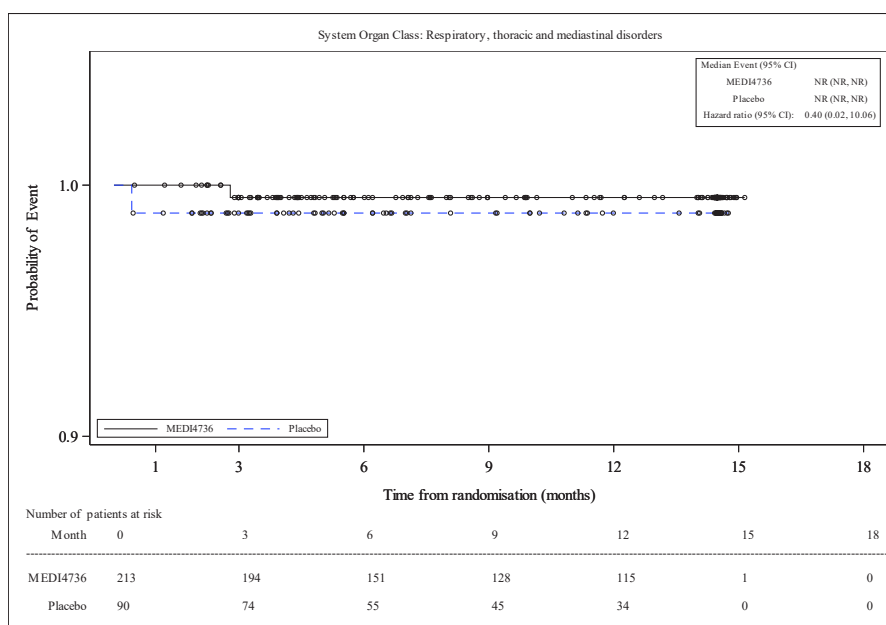
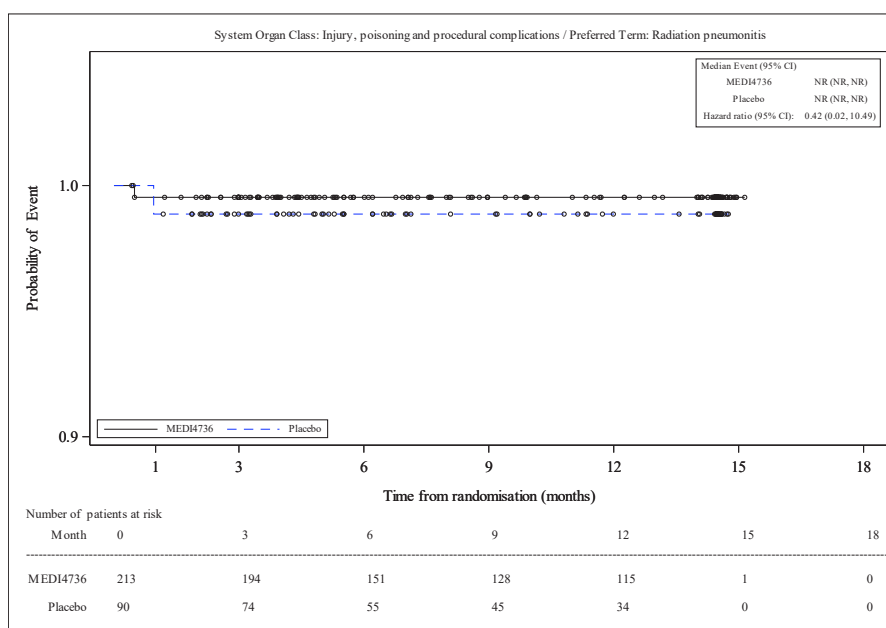


Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Preferred Term: Haemoptysis
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Vascular disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Anhang 4-G12: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: Cardiac disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Gastrointestinal disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme

System Organ Class: General disorders and administration site conditions
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

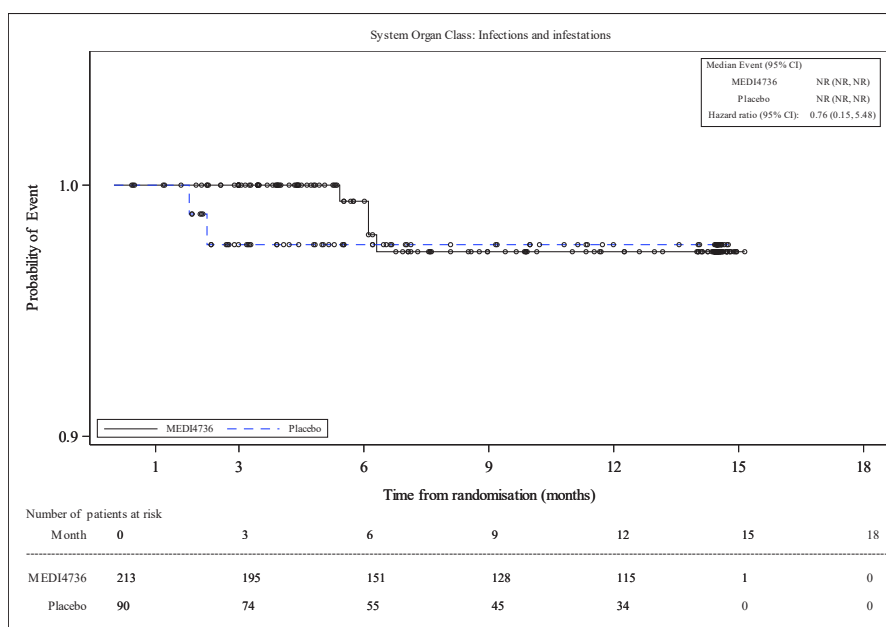
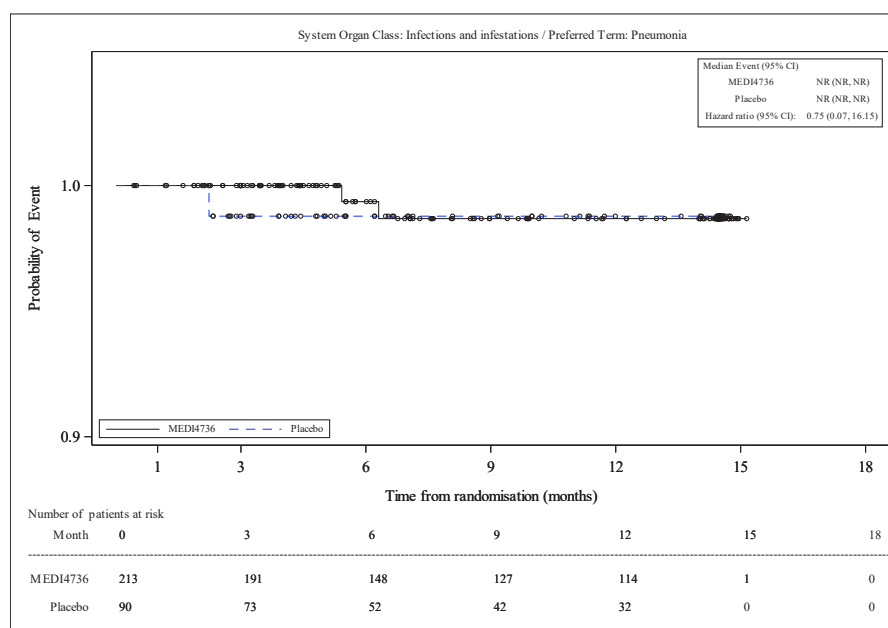


Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)



System Organ Class: Infections and infestations / Preferred Term: Pneumonia necrotising
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

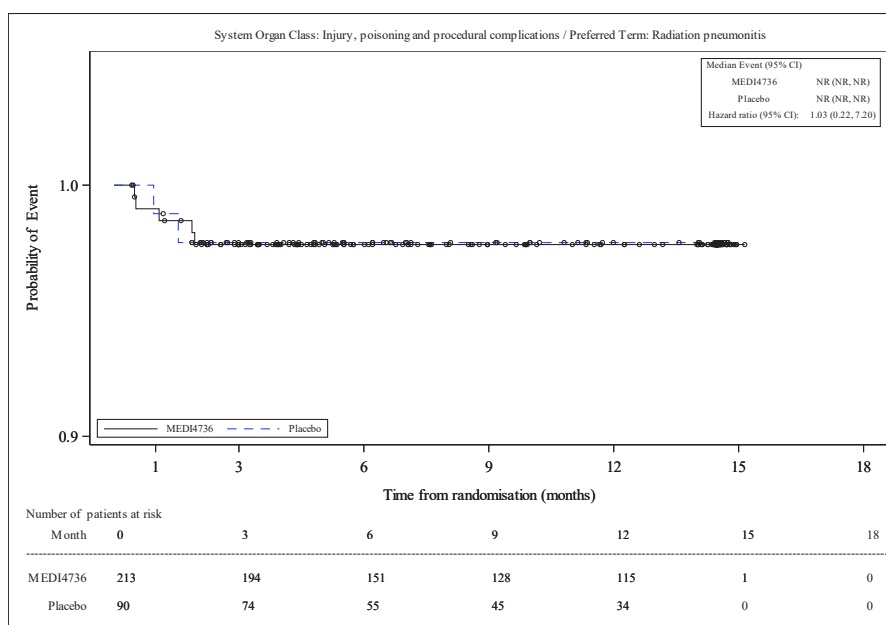
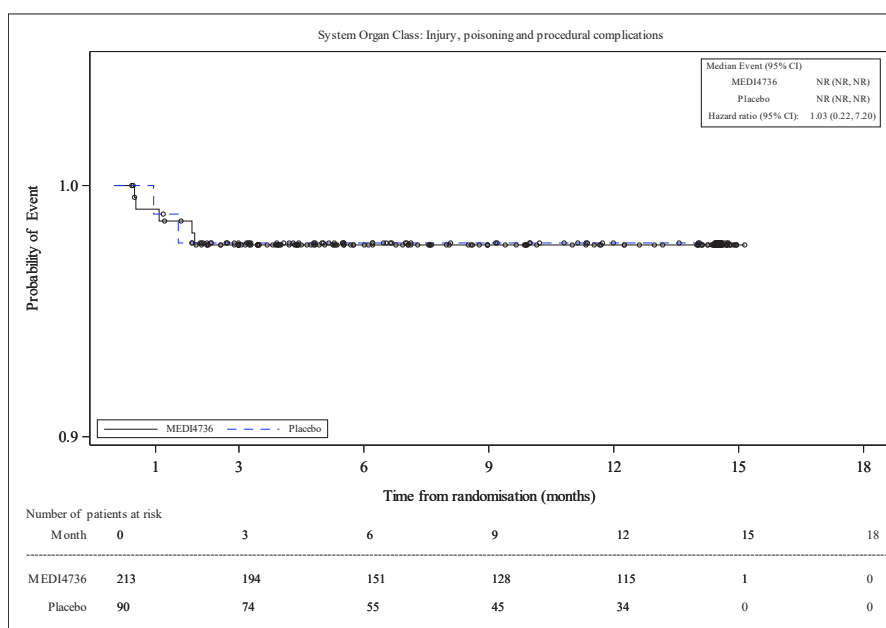


Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

System Organ Class: Nervous system disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Renal and urinary disorders
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

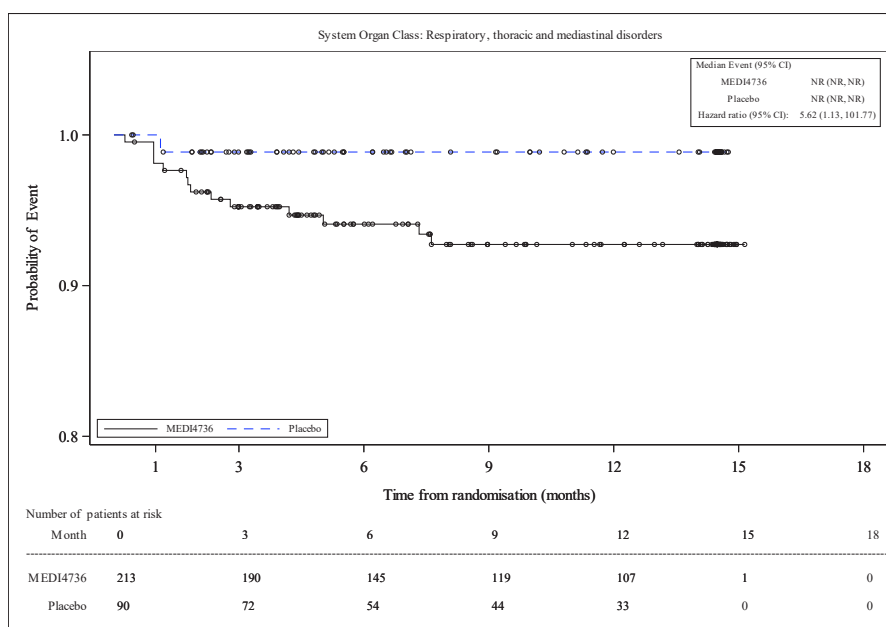


Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / Preferred Term: Dyspnoea
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

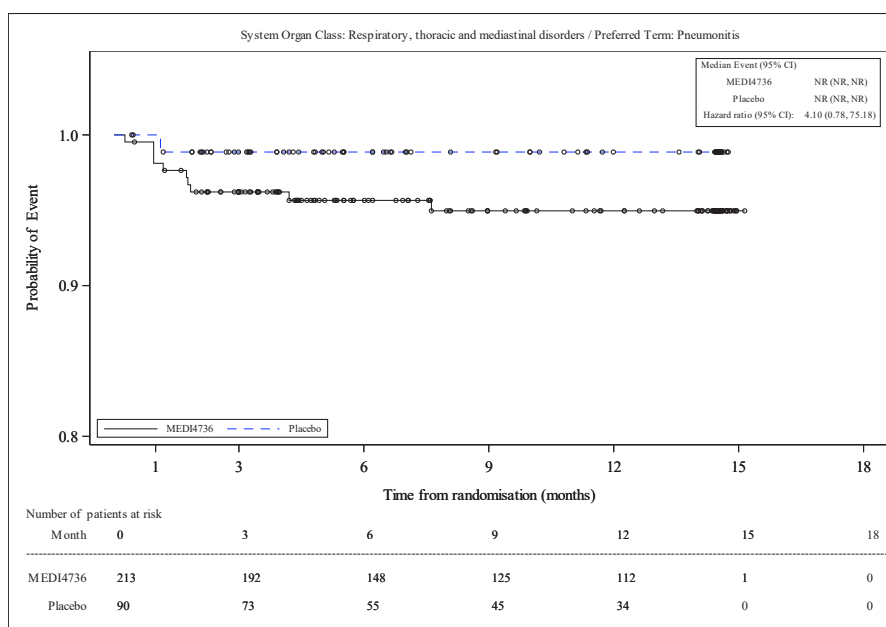


Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Anhang 4-G13: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit $>1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme

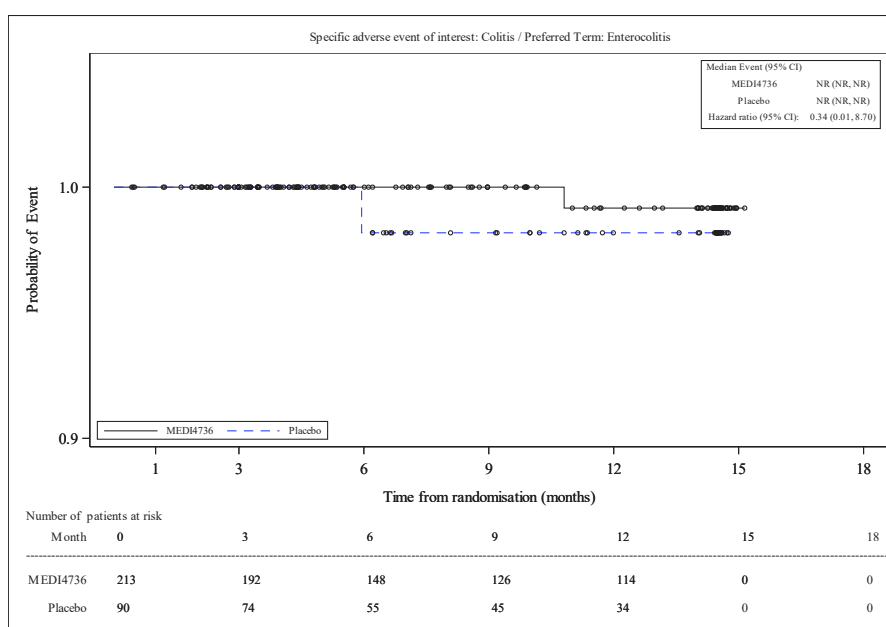
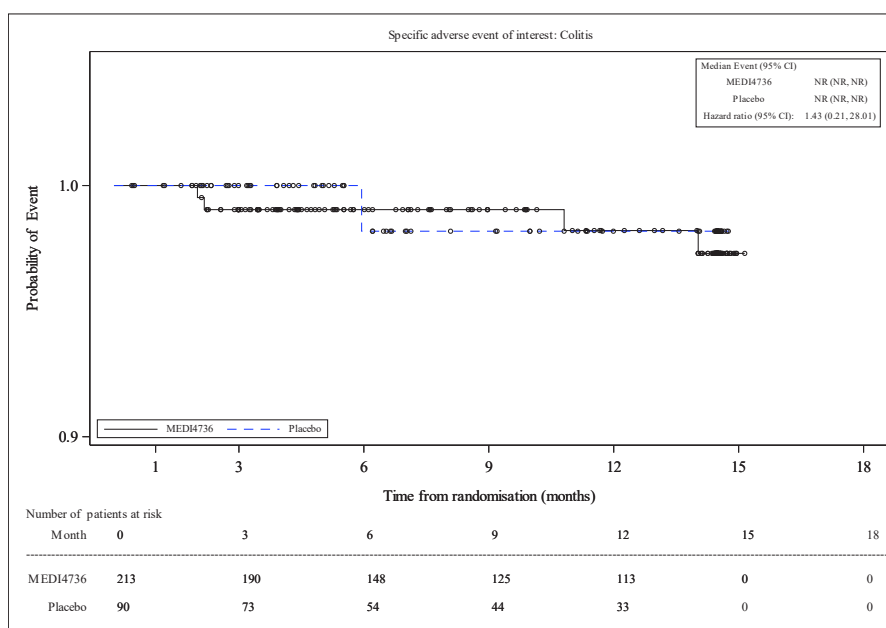
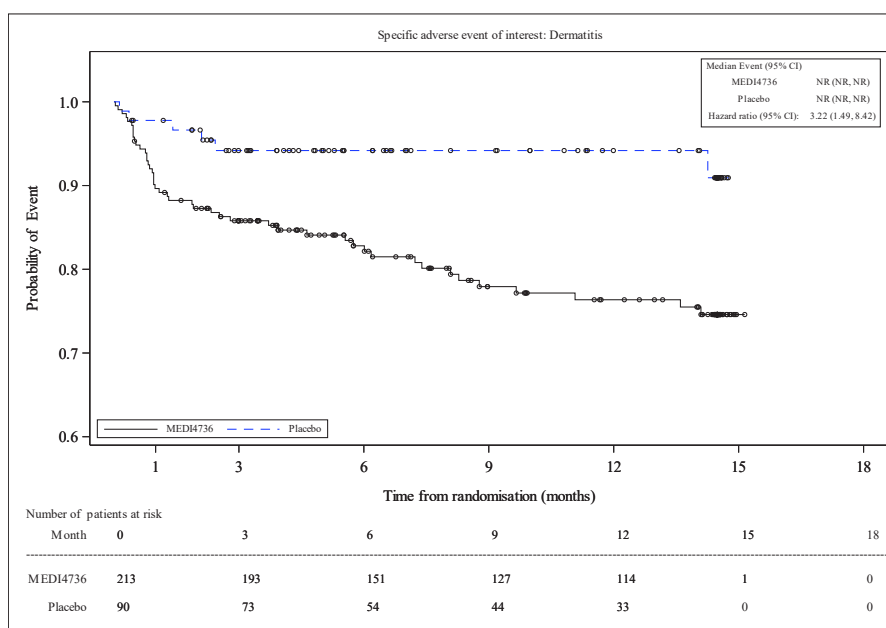


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme



Specific adverse event of interest: Dermatitis / Preferred Term: Dermatitis
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Dermatitis / Preferred Term: Erythema
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

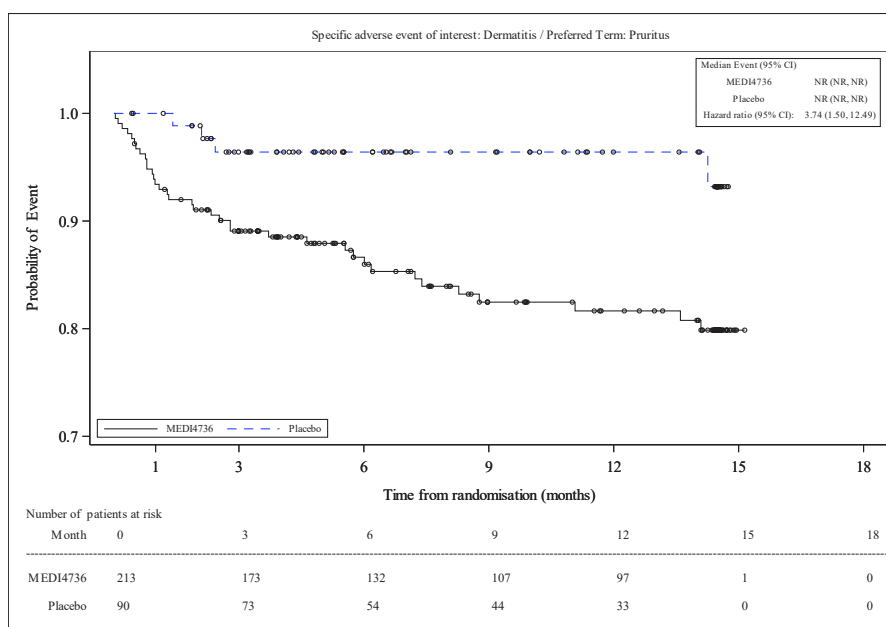


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Dermatitis / Preferred Term: Pruritus generalised
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

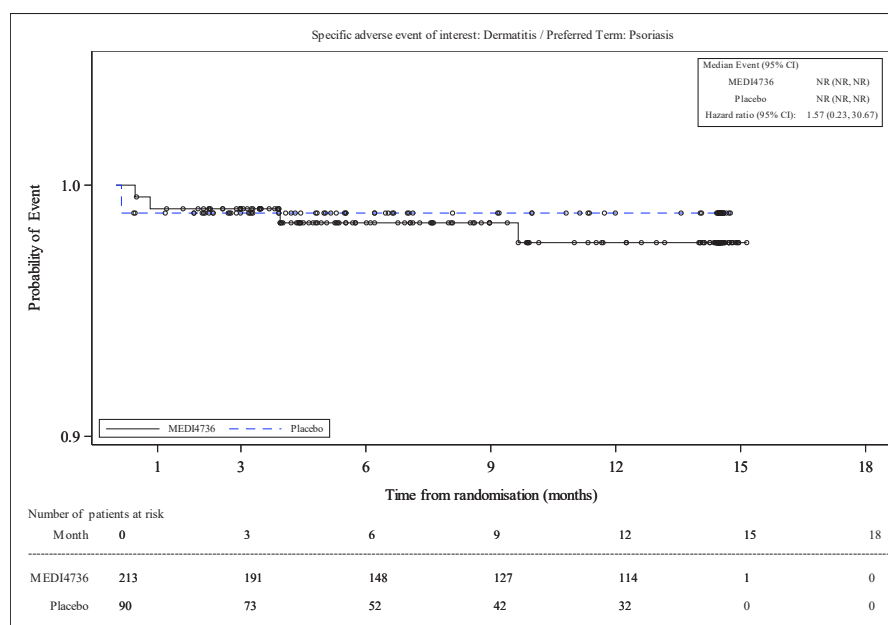


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

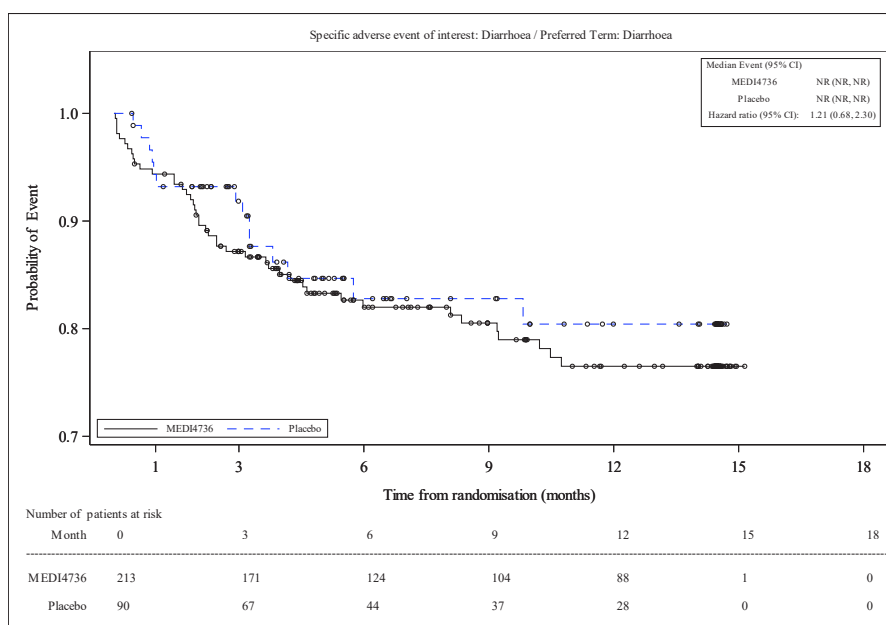
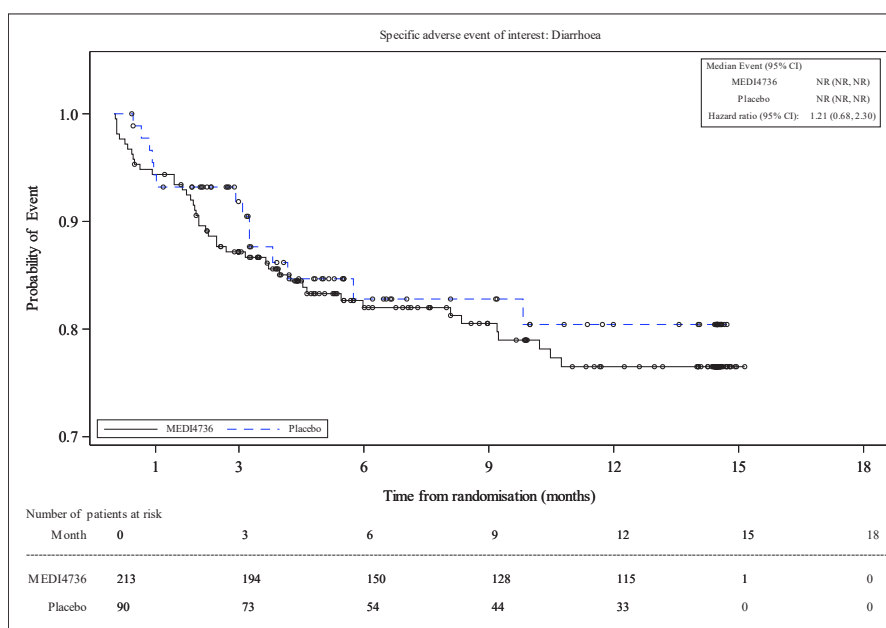


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

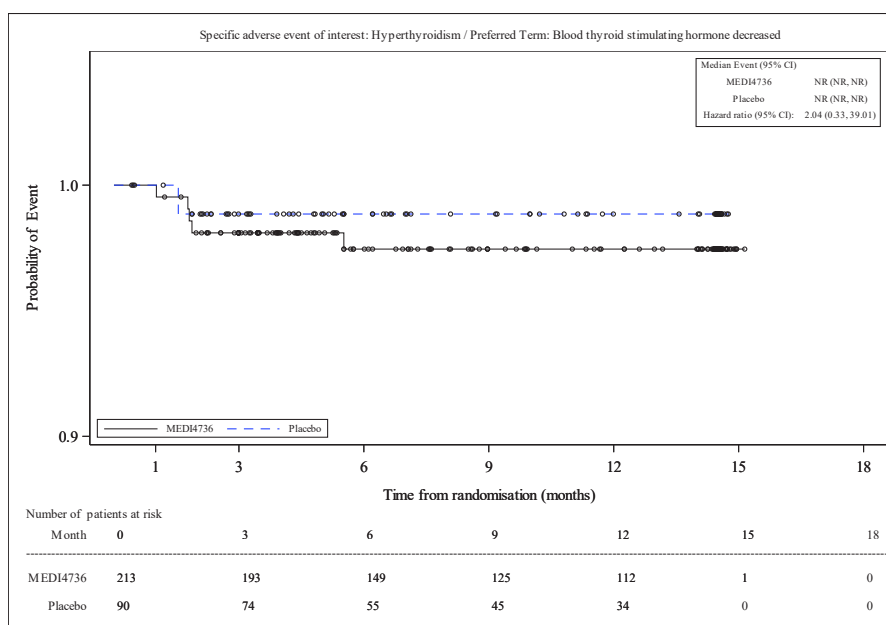
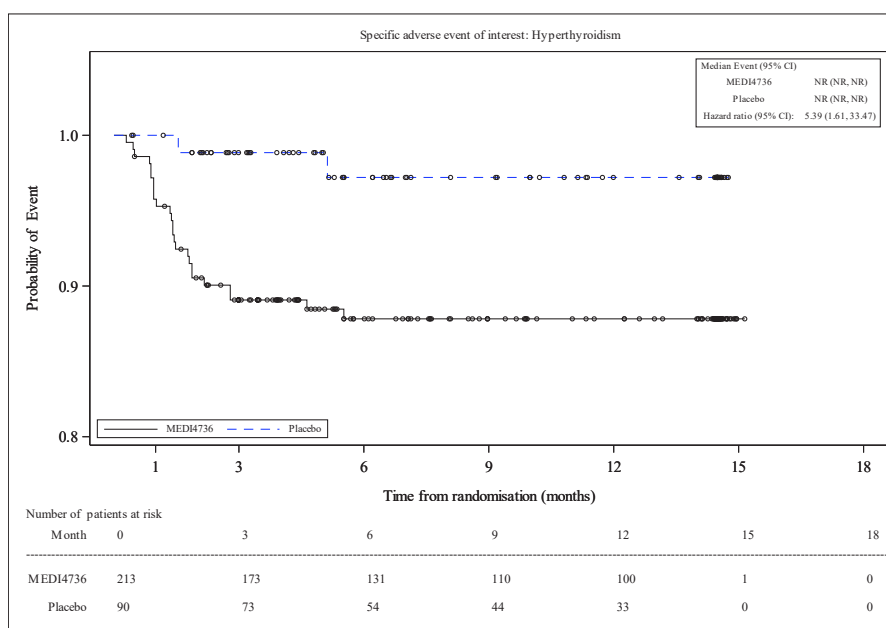


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

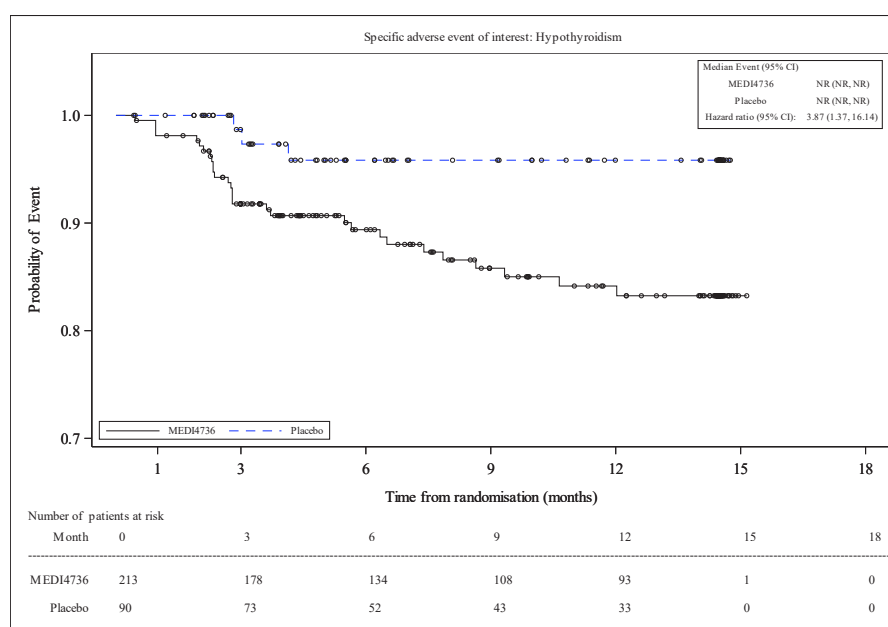
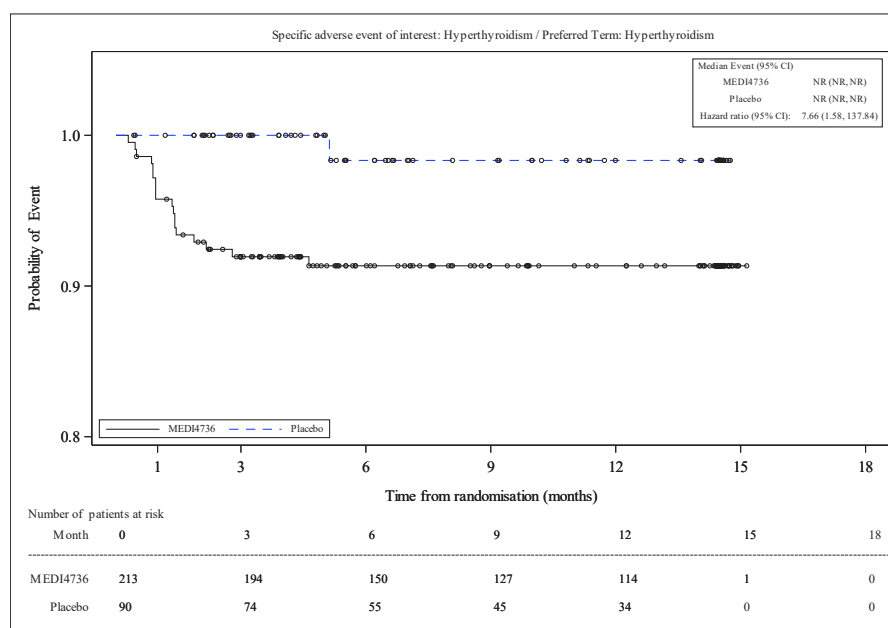


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

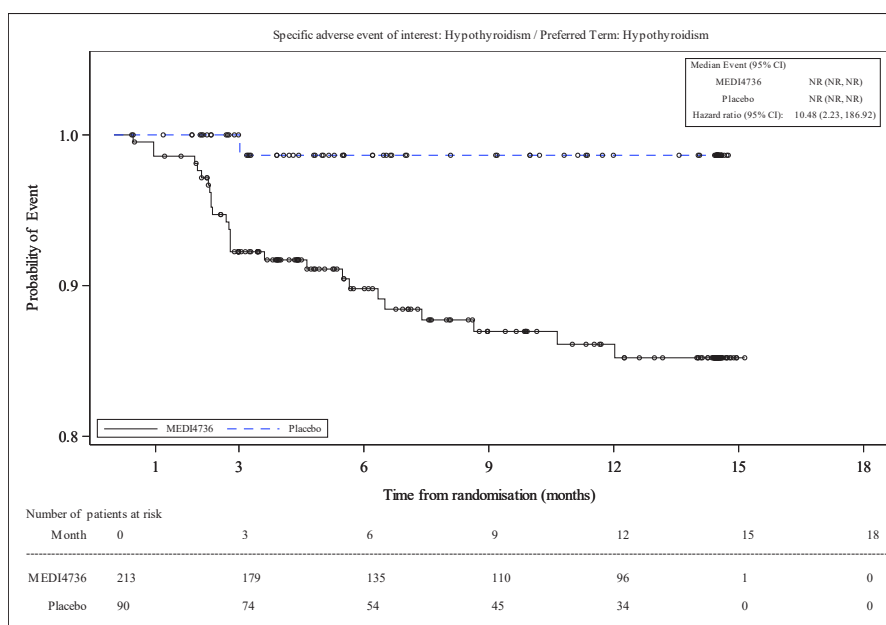
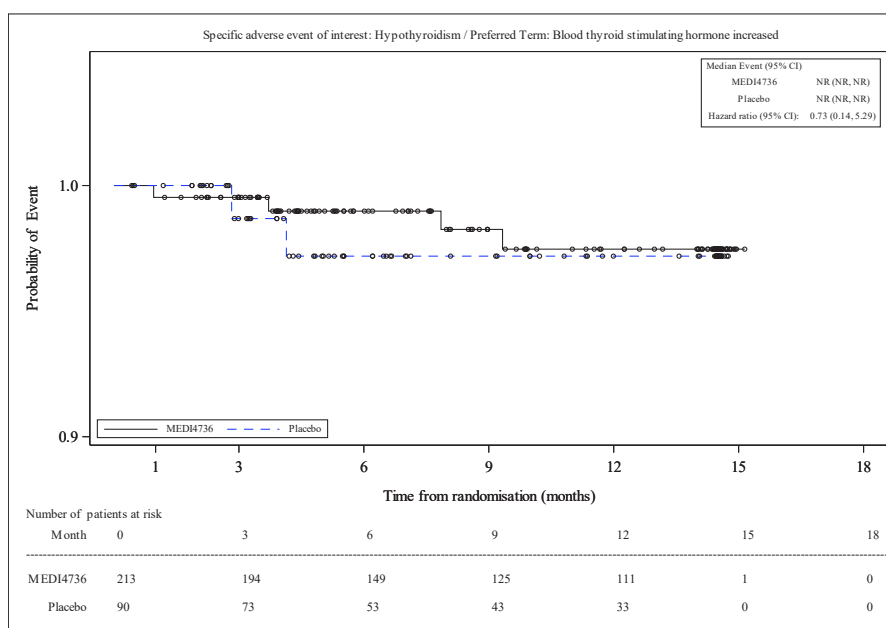
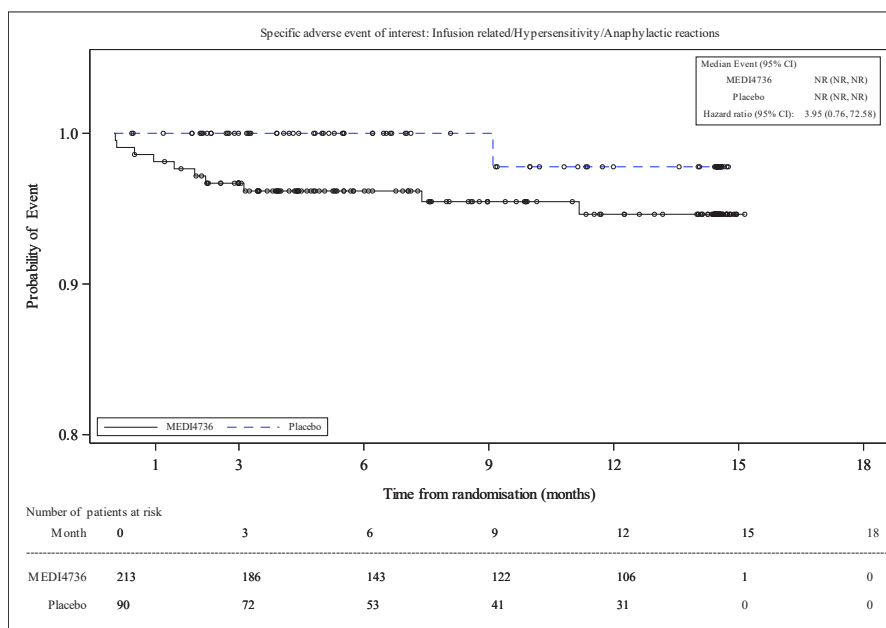


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)



Specific adverse event of interest: Infusion related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions / Preferred Term: Infusion related reaction
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

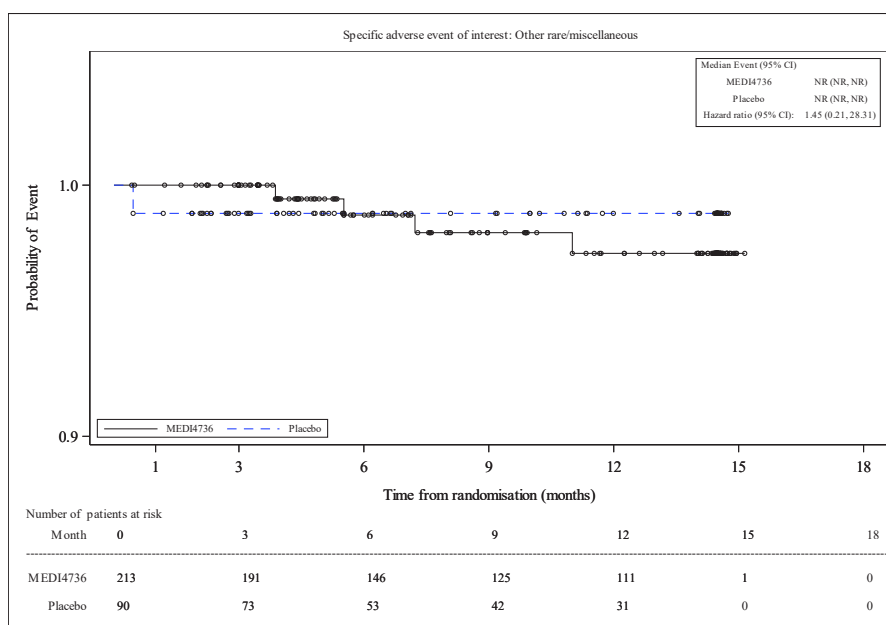
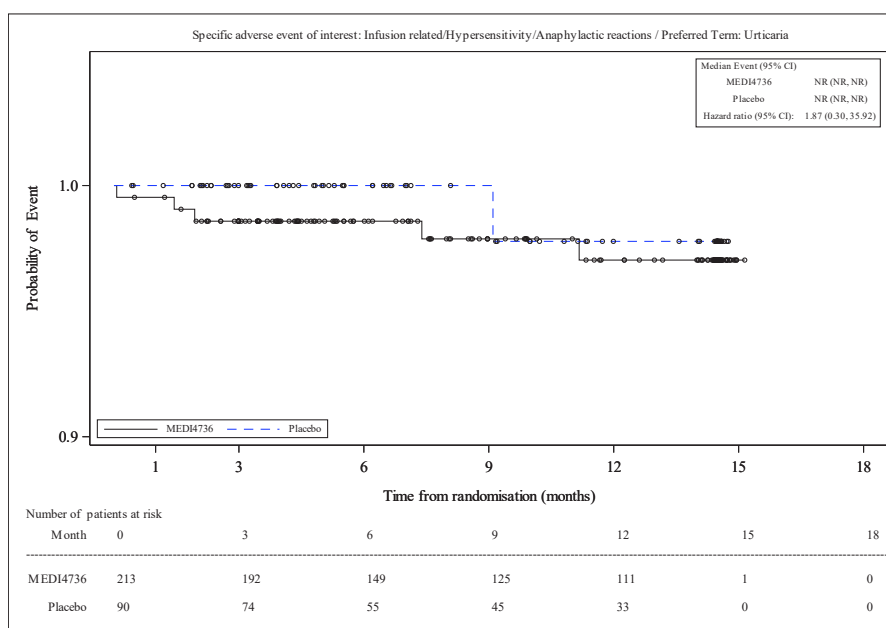


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (Fortsetzung)

Specific adverse event of interest: Other rare/miscellaneous / Preferred Term: Vasculitis
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

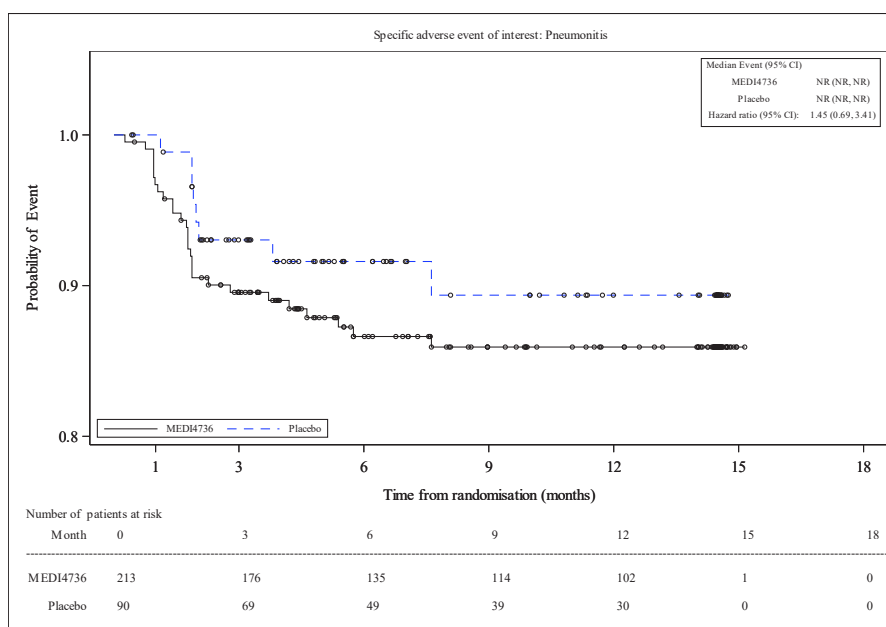


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

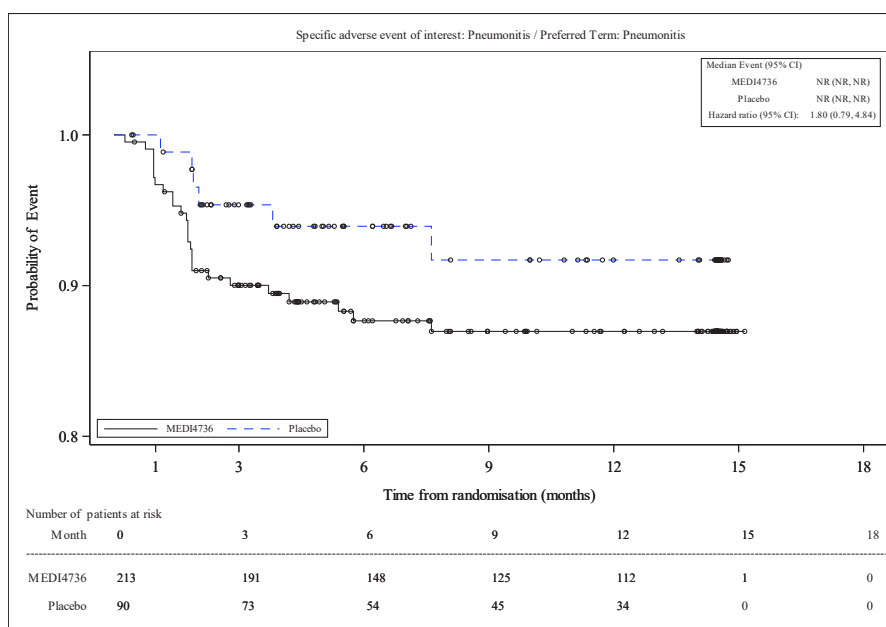
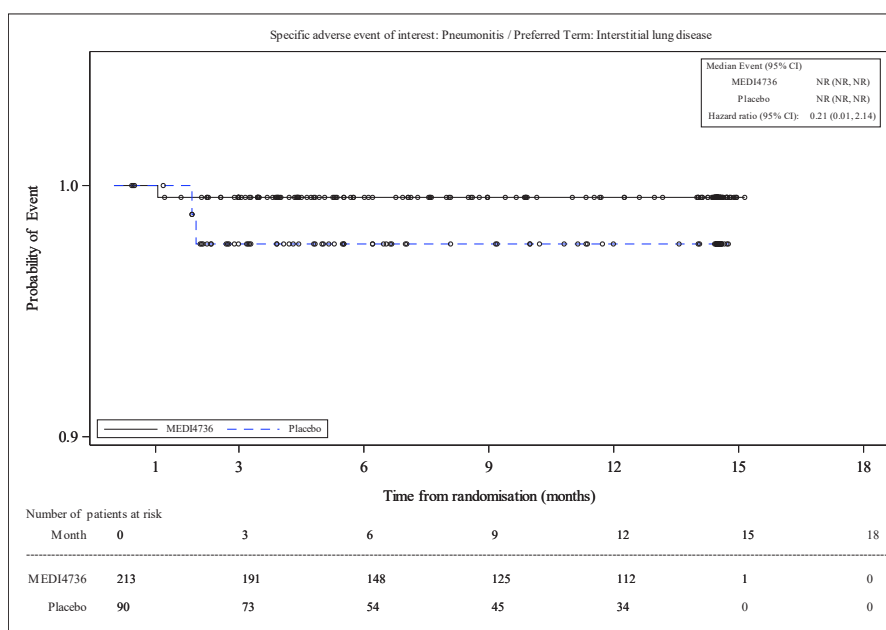


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

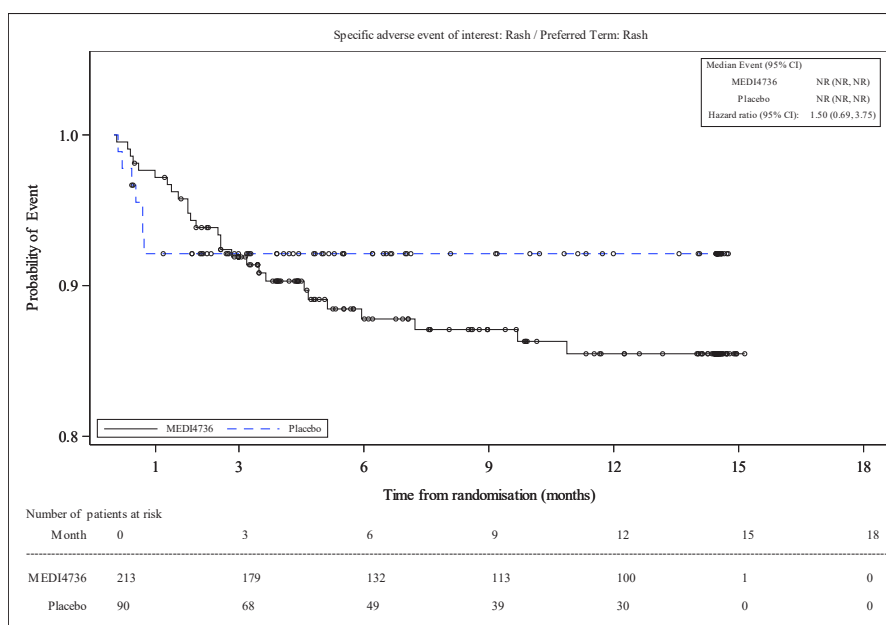
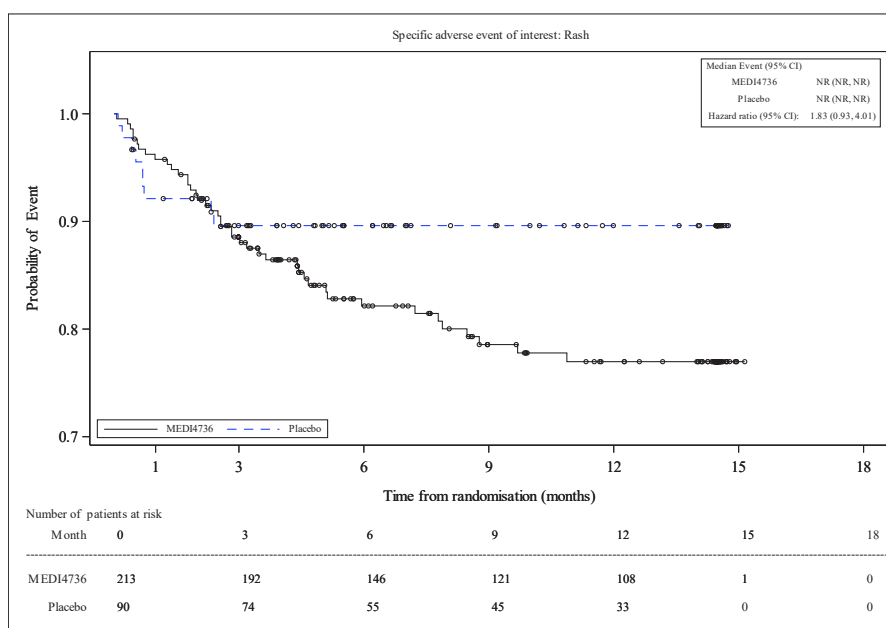


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit $>1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Rash / Preferred Term: Rash erythematous
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

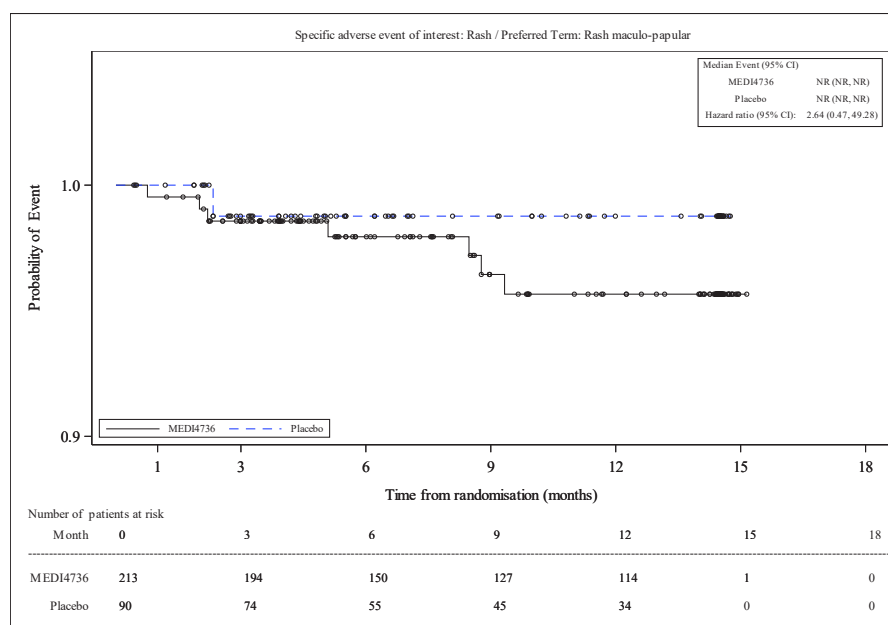


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Rash / Preferred Term: Rash pruritic
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

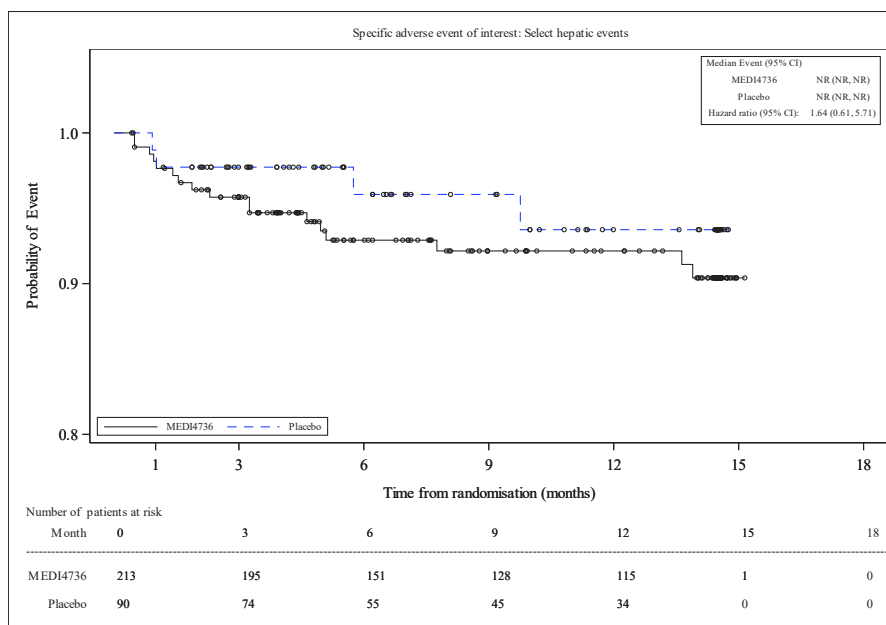


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (Fortsetzung)

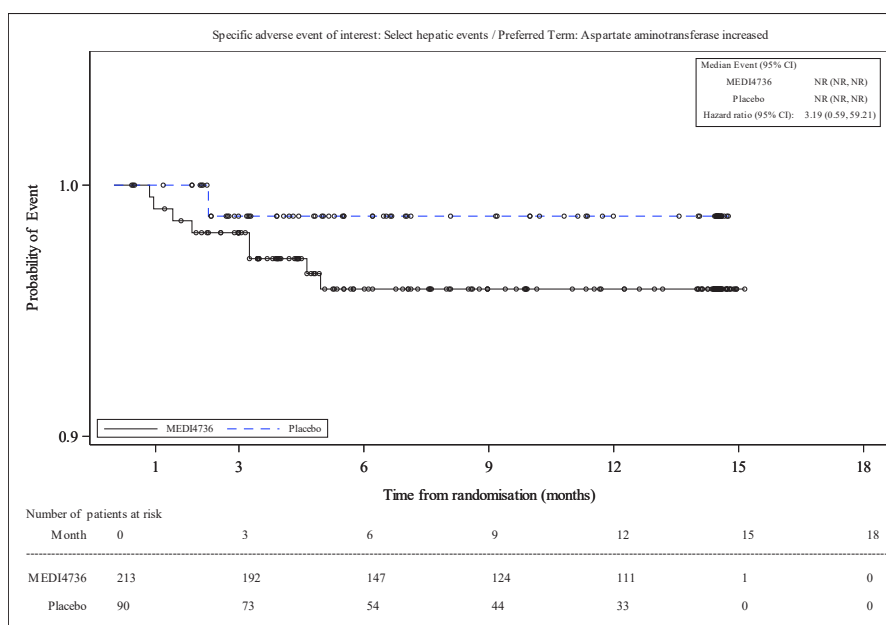
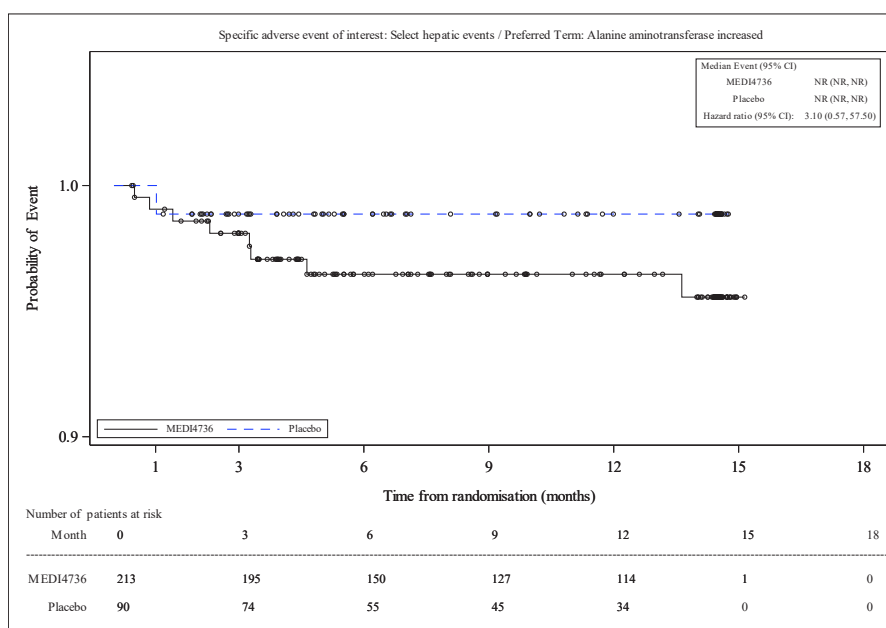


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

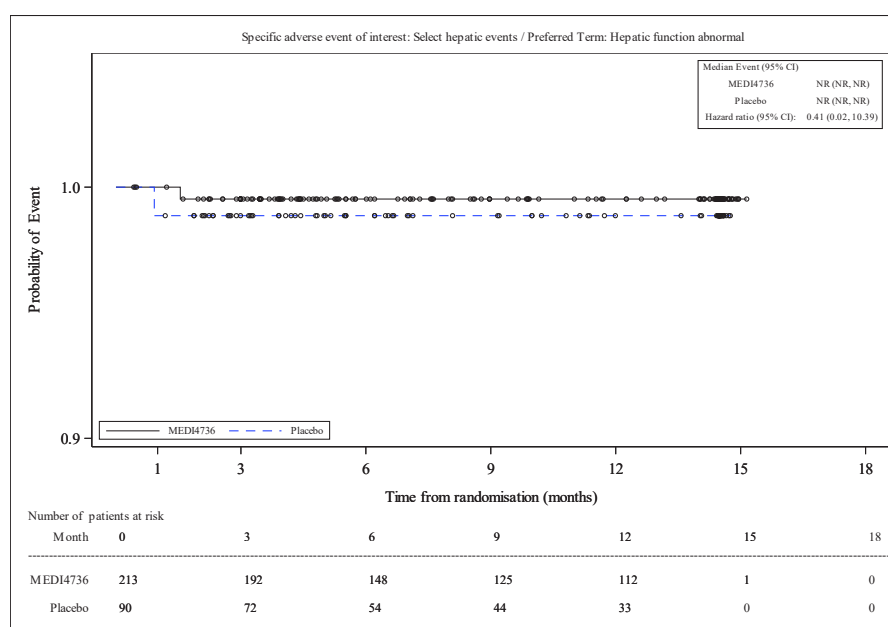
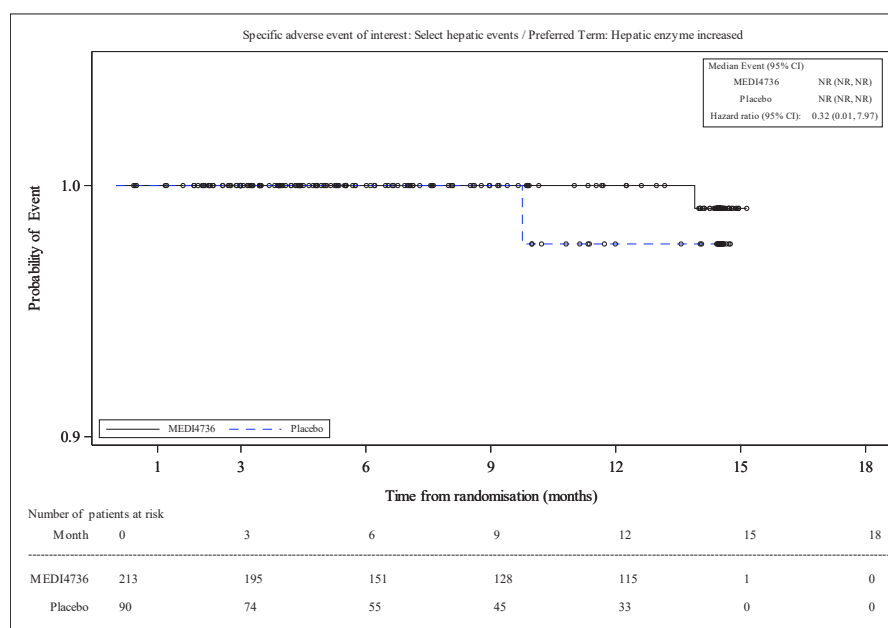
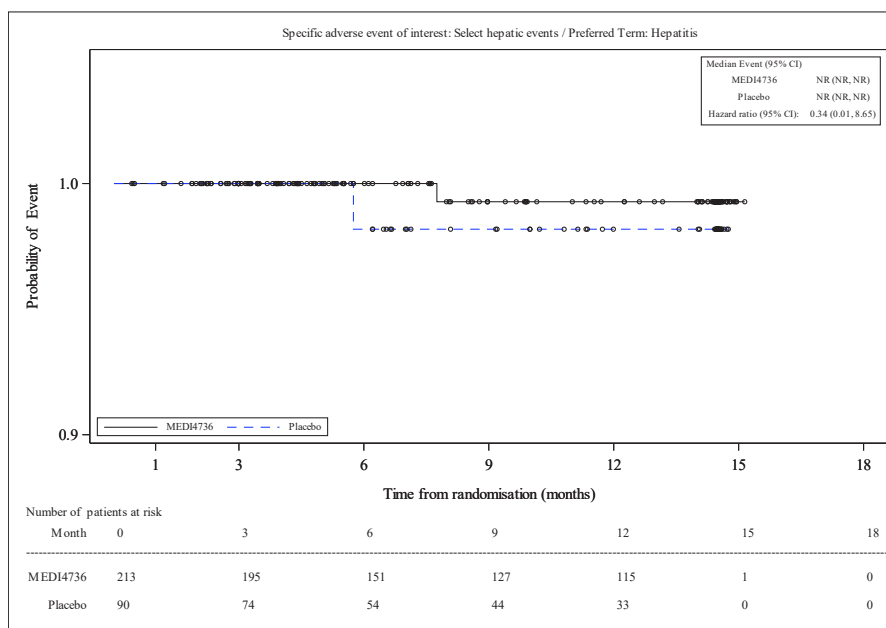


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)



Specific adverse event of interest: Select hepatic events / Preferred Term: Transaminases increased
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Select pancreatic events
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Specific adverse event of interest: Select pancreatic events / Preferred Term: Amylase increased
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit $>1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Select pancreatic events / Preferred Term: Lipase increased
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

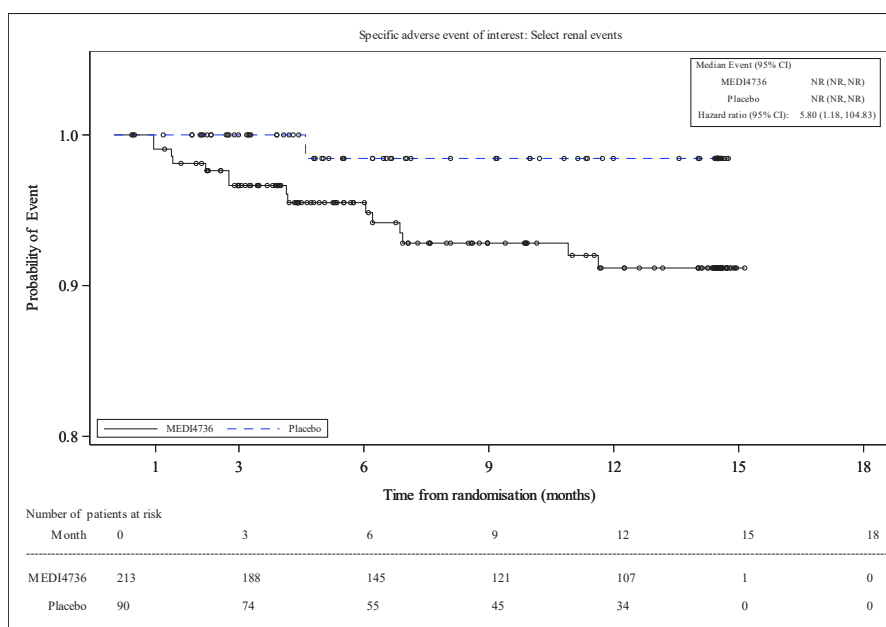


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Select renal events / Preferred Term: Acute kidney injury
 No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

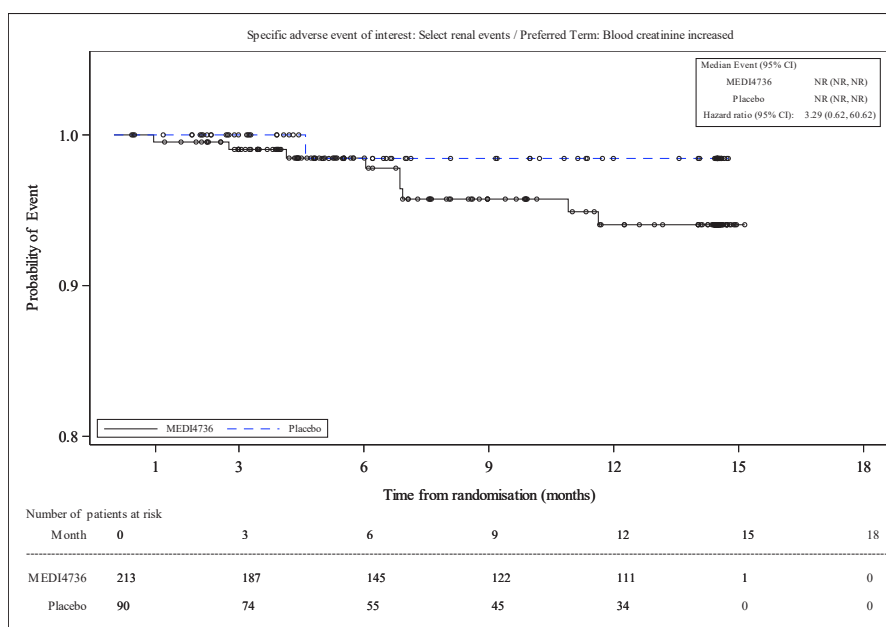


Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit $>1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Anhang 4-G14: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme

Specific adverse event of interest: Colitis
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Specific adverse event of interest: Dermatitis
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme

Specific adverse event of interest: Diarrhoea
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Specific adverse event of interest: Hyperthyroidism
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Hyperthyroidism / Preferred Term: Hyperthyroidism
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Specific adverse event of interest: Hypothyroidism
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Hypothyroidism / Preferred Term: Hypothyroidism
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Specific adverse event of interest: Other rare/miscellaneous
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

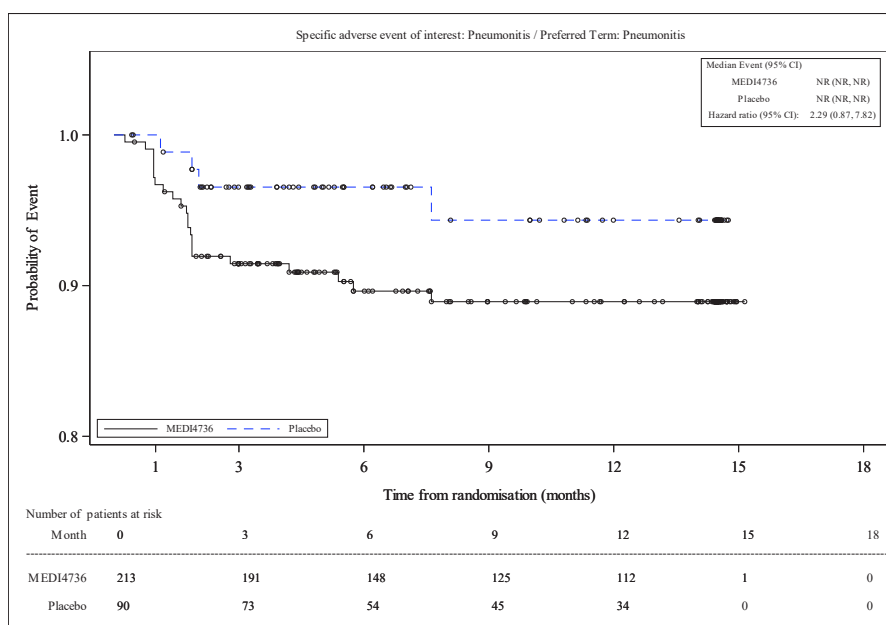
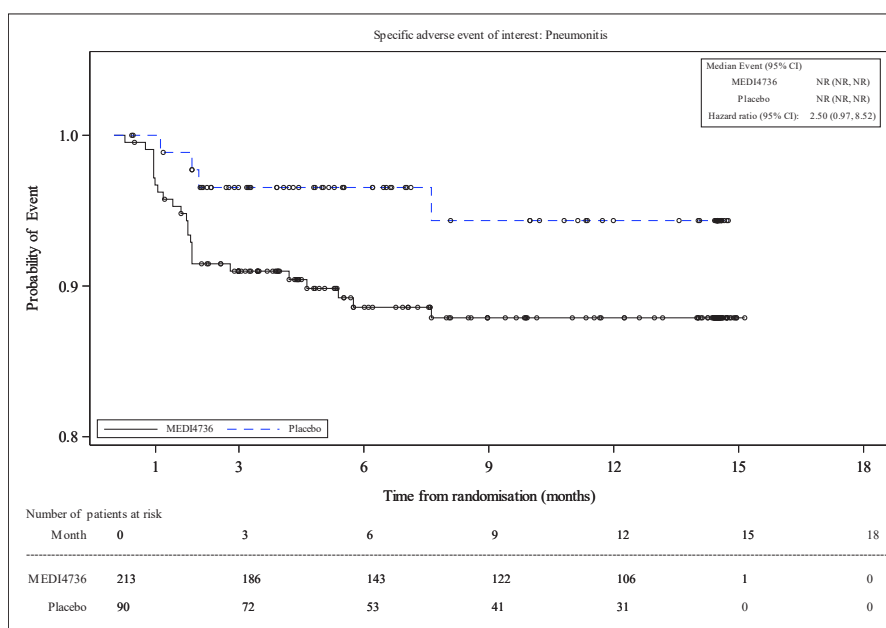


Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Rash
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Specific adverse event of interest: Select hepatic events
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)

Specific adverse event of interest: Select renal events
No plot produced due to insufficient number of patients or events for the subgroup.

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (adjudiziert durch den Sponsor) nach Kategorie und PT mit einer Häufigkeit >1% in mindestens einem der Behandlungsarme (*Fortsetzung*)